

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur

SYNTHESES A PARTIR DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

par

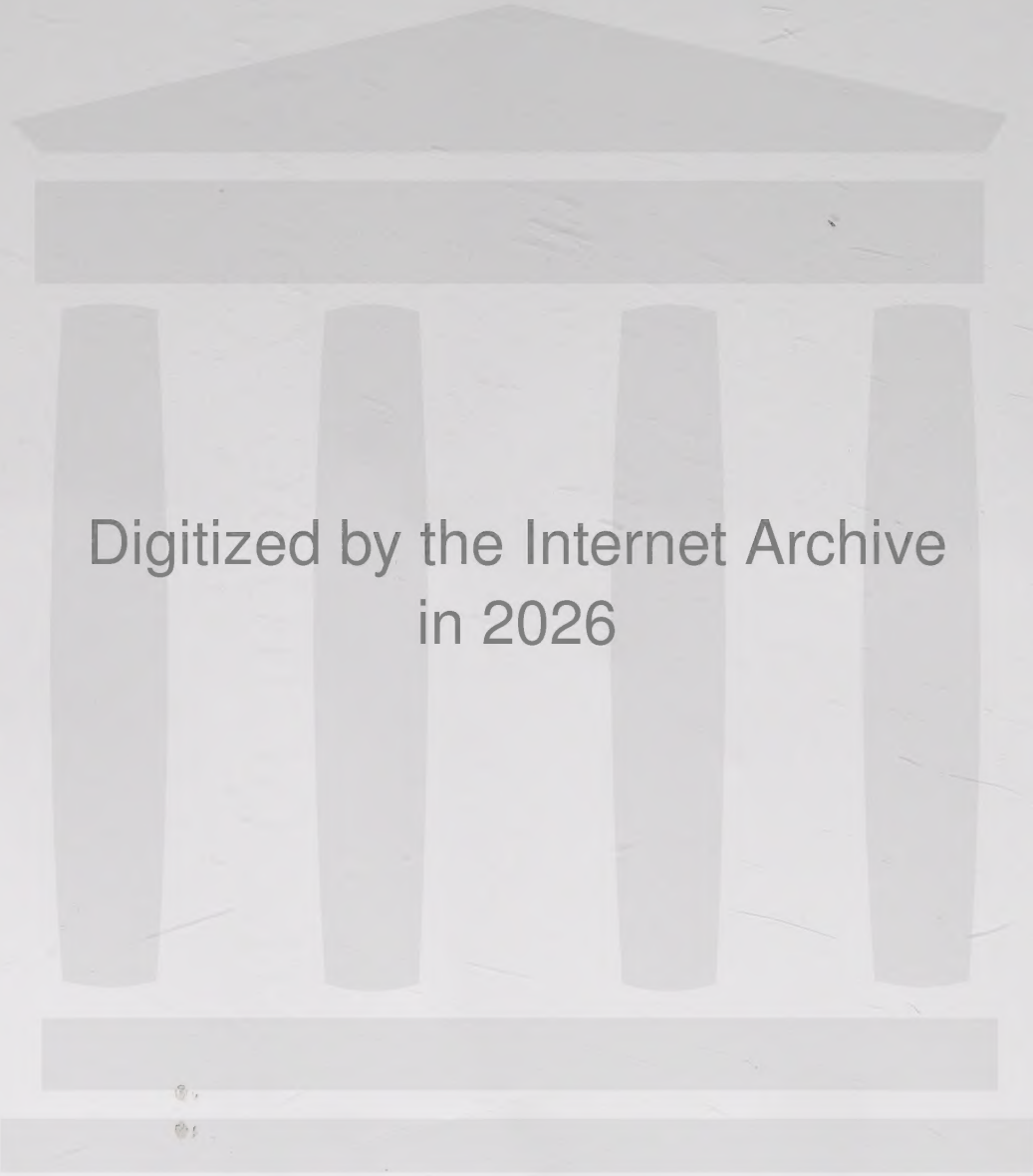
Thang TON THAT

Licencié ès Sciences

Ingénieur E. N. S. C. M.

Soutenue le Février 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY :	MM.	M. MOUSSERON	Président
		H. CHRISTOL	} Assesseurs
		F. WINTERNITZ	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0010

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur

SYNTHESES A PARTIR DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

par

Thang TON THAT

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Février 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY :	MM.	M. MOUSSERON	Président
		H. CHRISTOL	} Assesseurs
		F. WINTERNITZ	

UNIVERSITEIT DE WORTSPELLEN

ANALYSE VAN WORTEN

T-117E

De tekst is een voorbeeld van de manier waarop
de tekst is te lezen en te schrijven.

UNIVERSITEIT DE WORTSPELLEN

T-117E



Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : M. MAURIN - CH. SAUVAGE

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULAS
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Secrétaire général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON.....	Chimie Organique
M. J.P. ROIG.....	Physique
M. P. CHATELAIN.....	Minéralogie et cristallographie
Mlle O. TUZET.....	Zoologie
M. G. COUCHET.....	Mécanique supérieure
M. J. SALVINEIN.....	Chimie-physique
Mle A.M. VERGNOUX.....	Physique
M. J. AVIAS.....	Géologie
M. P. VIELES.....	CHIMIE
M. J. RABINOVITCH.....	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE.....	CHIMIE Biologique
M. J.J. MOREAU.....	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES.....	Mathématiques pures
M. J. MOTTE.....	Biologie Végétale
M. R. JOUTY.....	Physique
M. P. DUMONTET.....	Physique
M. R. LEGENDRE.....	Zoologie
M. I. ASSENMACHER.....	Physiologie animale
M. A. CASADEVALL.....	Chimie organique
M. B. PISTOULET.....	Physique
M. Ch. ROUMIEU.....	Analyse supérieure
M. J. ROBIEN.....	Physique

Mlle A. BAILLETT E.....	Mathématiques (C.S.U.P.)
M. A. BASSOMPIERRE.....	Physique
M. M. MAURIN.....	Chimie
M. N. ROBY.....	Mathématiques
Mme N. PARIS.....	Physiologie végétale
M. J. PARIS.....	Zoologie
M. R. GAUFRES.....	Chimie
M. J. SOULIER.....	Chimie (C.S.U.P.)
M. G. BOUGNOT.....	Physique
M. R. LENEL.....	Biologie animale

Professeurs Associés :

M. E. AKUTOWICZ.....	Mathématiques
M. A. MICALI.....	Mathématiques
M. C. VAGO.....	Biologie animale
M. K. KOLHER.....	Biochimie

Maîtres de Conférences :

M. P. MOLINO.....	Mathématiques
M. Y. GUITTON.....	Physiologie végétale (C.S.U.P.)
M. G. BOMBRE.....	Physique (C.S.U.P.)
M.C. PUISSEGUR.....	Biologie animale (C.S.U.P.)
M. P. VIALLET.....	Chimie (C.S.U.P.)
M. J.M. MORETTI.....	Chimie
M. L. GHALER.....	Géologie
M. J. LEGRAND.....	Physiologie animale
M. M. ROUZEYRE.....	Physique
M. P. SABATIER.....	Mathématique
M. Ch. CASTAING.....	Mathématiques
M. J.D. BAYLE.....	Physiologie animale
Mme M. HAKIM.....	Mathématiques
M. R. HAKIM.....	Mathématiques
M. M. BAUSSET.....	Mathématiques (C.S.U. P.)

M. A. POTIER.....	Labor. des Acides minéraux
M. R. LAFONT.....	Physique
M. R. JACQUIER.....	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES.....	Minéralogie
M. J. REGNIER.....	Chimie
Mme J. CHARLES.....	Mathématiques
M. P. CAILLON.....	Physique
M. J. ROUZAUD.....	Chimie
M. Ch. SAUVAGE.....	Botanique
M. H. CHRISTOL.....	Chimie (E.N.S.I.)
Mme G. VERNET.....	Biologie animale
M. L. CECCHI.....	Physique
M. H. ANDRILLAT.....	Astronomie
M. M. SAVELLI.....	Physique
M. M. MATTAUER.....	Géologie
M. L. EUZET.....	Zoologie
M. C. DELOUPY.....	Physique
M. L. GRAMBAST.....	Botanique
M. A. BONN ET.....	Botanique
M. G. LAMATY.....	Chimie
M. R. MARTY.....	Psychophysiologie

Professeurs sans chaire :

Mme M. L. DE POUQUES.....	Botanique (C.S.U.P.)
M. P. HURAOUR.....	Géophysique appliquée
M. G. TOURNE.....	Chimie
M. J. REMY.....	Géologie
M. P. DEMANGEON.....	Géologie
Mme S. ROBIN.....	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET...	Géologie (C.S.U.P.)
M. E. GROUBERT.....	Physique
Mme H. GUASTALLA.....	Biologie Physico-chimique
M. F. FROUST.....	Géologie

H. G. LOUPIAS.....	Mathématiques
M. C. MASCHERPA.....	Chimie
H. C. COUT.....	Physique
H. R. JONARD.....	Botanique
M. F. LAPSCHER.....	Physique
M. C. COMBES.....	Zoologie (C.S.U.P.)
M. B. BRUN.....	Chimie Physique
M. H. DENIZOT.....	Biologie végétale
M. L. KAISER.....	Physique (C.S.U.P.)
M. L. GIRAL.....	Chimie

Maître de Conférence Associé :

M. Y. CORNARY.....	Géologie
--------------------	----------

Chargés d'enseignement :

M. M. LEFRANC.....	Mathématiques
M. R. MARTY.....	Mathématiques

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Maîtres de Conférences :

H. ESCOUFIER.....	Mathématiques
H. CADG.....	Physique
M. FILLARD.....	Physique
F. GARCIA.....	Métallurgie Génie mécanique
H. J. P. WILLES.....	Biologie
H. G. BORDURE.....	Physique
M. L. LASCABATRE.....	Electricité Electronique
M. G. LECOY.....	Génie électrique.

A tous les miens

A Monsieur le Professeur MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de
Chimie de Montpellier
Membre Correspondant de l'Institut.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A Monsieur le Docteur WINTERNITZ
Directeur Scientifique au C.N.R.S.

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer ce travail, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse, après avoir largement contribué à ma formation par la valeur de son enseignement et de son exemple.

J'adresse à Monsieur le Professeur CHRISTOL mes sincères remerciements pour son enseignement à l'E.N.S.C.M. et pour avoir accepté de juger ce travail.

Que Monsieur le Docteur VINTERNITZ, dont la vaste érudition et le goût de la recherche ont eu pour moi valeur d'exemple, veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon entier attachement.

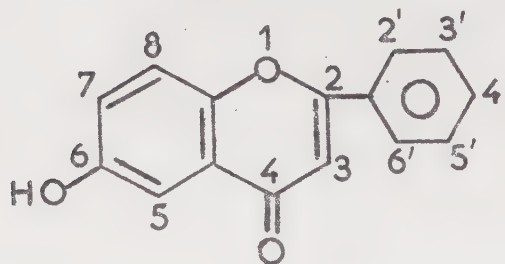
Je remercie vivement le personnel des différents services de spectrographie et de Microanalyse qui a facilité la réalisation de ce travail.

Je veux adresser enfin toute ma sympathie à mes camarades de Laboratoire qui par leur amitié cordiale ont rendu ce travail plus agréable.

I. I. I.

INTRODUCTION

Le présent travail a pour but la synthèse de nouveaux dérivés dans la série des hydroxyflavones.



Nous inspirant de la découverte de nouveaux composés actifs, au niveau du système nerveux central, de la famille des hydroxycoumarines (1) et de l'observation de G. JONGEBREUR (2) sur l'équivalence pharmacodynamique entre les dérivés des coumarines et ceux des chromones comme agents vaso-dilatateurs, nous nous sommes attachés à réaliser à partir de l'hydroxy-6 flavone quelques dérivés susceptibles d'être actifs sur le plan pharmacologique ou même capables de servir d'intermédiaires conduisant à d'autres composés intéressants.

Nous étudierons d'abord les différentes méthodes de préparation de l'hydroxy-6 flavone. Dans la deuxième partie, nous envisagerons l'étude des réactions permettant d'introduire une chaîne basique soit sur le carbone du noyau benzénique (réaction de Mannich), soit sur l'hydroxyle libre (réaction de cyanoéthylation, réaction de substitution).

1^{ère} PARTIE

SYNTHESE DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

Depuis les premiers travaux de V. KOSTANECKI, A. ROBERTSON et R. ROBINSON, les synthèses totales d'un nombre appréciable de flavonoïdes naturels ont été réalisées avec succès.

A côté des synthèses d'une application particulière, les méthodes générales de préparation des hydroxyflavones peuvent être réunies en 2 groupes :

a) le produit de départ contient déjà le noyau hétérocycle mais à un degré d'oxydation ou de taille différente. Ainsi l'oxydation des hydroxyflavanones ou la cyclisation des hydroxychalcones conduit aux hydroxyflavones correspondantes (3).

b) le noyau hétérocycle est formé au cours de la réaction. Nous étudierons successivement les deux grandes réactions classiques qui, appliquées à la dihydroxy 2,5-acétophénone, permettent l'obtention de l'hydroxy 6-flavone. Il s'agit de

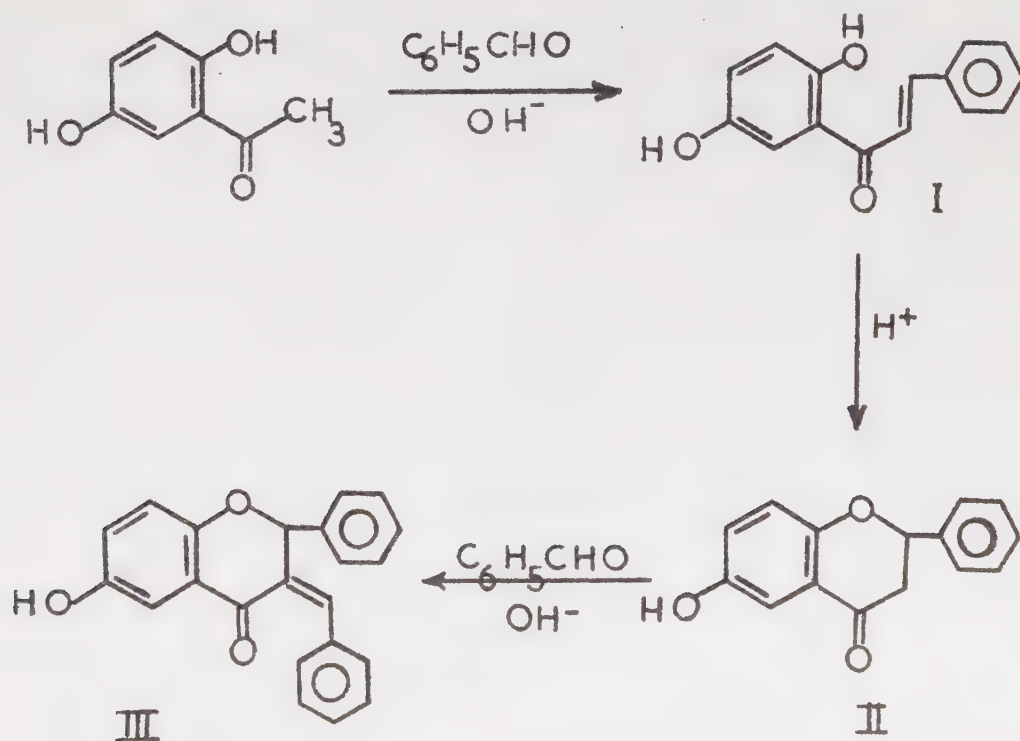
- la réaction de KOSTANECKI-ROBINSON et de
- la réaction de CLAISEN ou réarrangement de
BAKER-VENKA-TARAMAN.

Par ailleurs, nous décrirons les tentatives de condensation directe à partir de l'hydroquinone soit avec l'acide phénylpropiolique, soit avec l'acide malonique et nous donnerons un aperçu de nos résultats de synthèse.

A - SYNTHÈSE DE L'HYDROXY 6-FLAVANONE et DE LA DIHYDROXY 2.5

CHALCONE.

La méthode la plus utilisée pour la synthèse des hydroxychalcones est la condensation en milieu basique ou acide d'une hydroxyacétophénone avec un aldéhyde aromatique approprié.

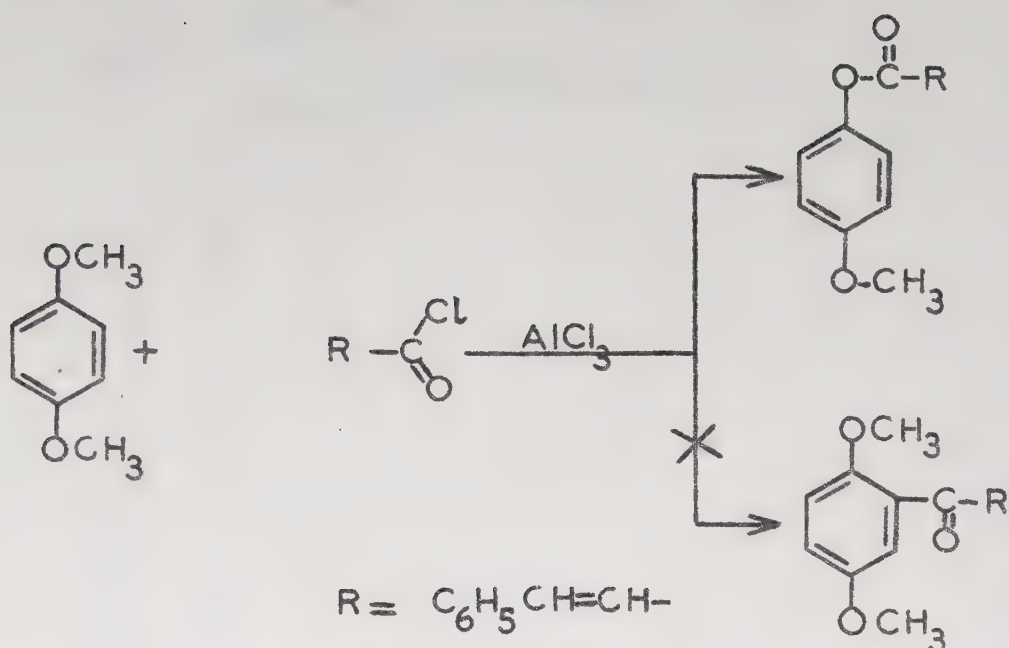


En général, la réaction conduit à un mélange de flavanone, de chalcone et d'arylidène 3-flavanone. Ainsi dans la condensation, en milieu potasse alcoolique à 40 %, de la dihydroxy 2,5-acétophénone avec l'aldéhyde benzoïque à froid (-5°C), on aboutit à un mélange de 3 produits (4) :

- la dihydroxy 2,5-chalcone (I)
- l'hydroxy 6-flavanone (II)
- l'hydroxy 6, benzylidène 3-flavanone (III)

Les rendements sont mauvais et les produits extrêmement difficiles à isoler. Aussi, malgré l'intérêt que présenteraient certains dérivés de ces produits, nous n'avons pas insisté sur cette réaction en vue de la préparation de l'hydroxy-6-flavone.

Une autre voie d'accès aux hydroxychalcones est fournie par la réaction de FRIEDEL et CRAFTS entre un phénol et un chlorure d'acide aromatique $\alpha \beta$ insaturé. Si le résorcinol ou le phloroglucinol (5) donne des résultats intéressants l'hydroquinone n'est pas apte, du fait de la position en para des deux hydroxyles, à subir une telle réaction. En effet, une réaction entre le p.diméthoxybenzène et le chlorure de cinnamoyl en présence de chlorure d'aluminium a été effectuée. Le produit que nous avons isolé n'est pas la diméthoxy 2,5 chalcone attendue et signalée par H. SIMONIS et S. DANISCHEWSKI (5) ; nous l'avons identifié comme le cinnamate de p.méthoxyphényl.



Le spectre de R.M.N. montre la présence d'un seul groupement méthoxyle par un singulet à 226 Hz, les deux protons éthyléniques donnent deux doublets centrés respectivement à 395 Hz (en α du carbonyle) et à 471 Hz (en α du phényle), la constante de couplage étant égale à 16 Hz.

Le spectre I.R. montre la fonction ester par une bande à 1730 cm^{-1} ; l'hydrolyse basique de cet ester permet d'isoler l'acide cinnamique.

Le spectre de masse donne le pic moléculaire à 254 correspondant au cinnamate de p.méthoxyphényl. (la diméthoxy 2,5 chalone aurait donné un pic moléculaire à 268). La fragmentation commence par la perte du radical $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}\cdot$ pour donner le pic de base (m/e 151). Deux autres pics importants correspondent au départ soit de CO (m/e 123) soit de $\cdot\text{CH}_3$ (m/e 136).

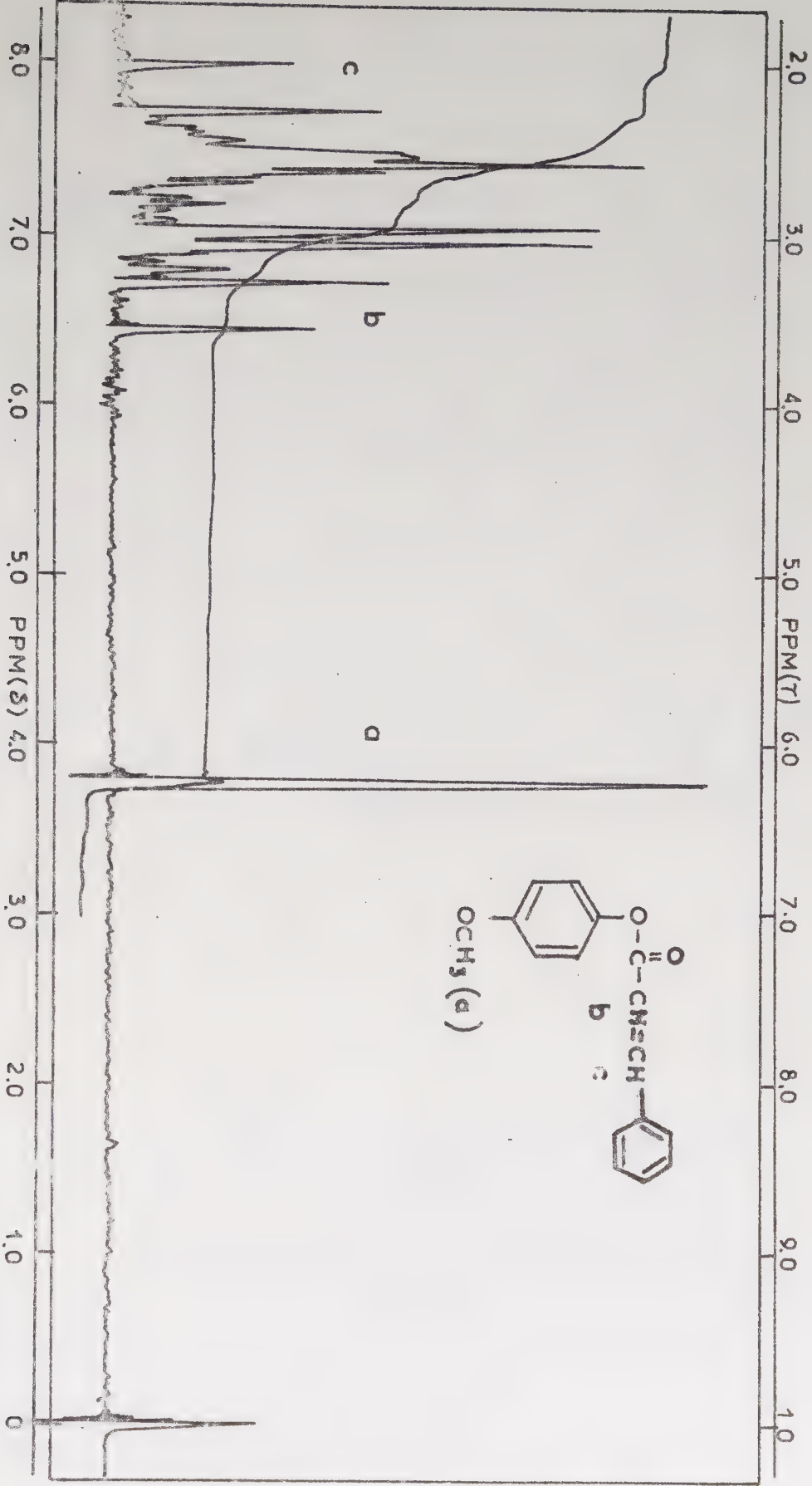
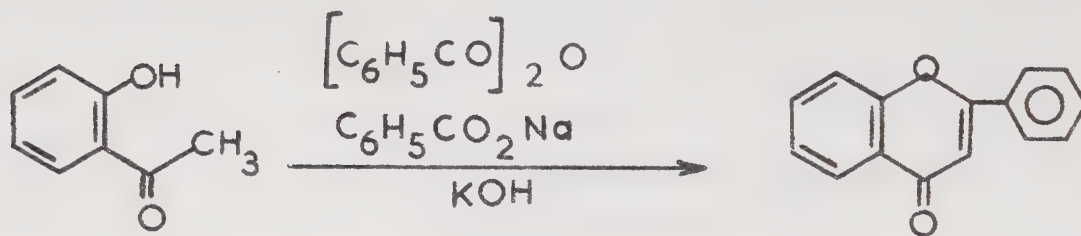


Fig. 1

B - REACTION de KOSTANECKI-ROBINSON.

K. VENKATARAMAN fut le premier à pouvoir exploiter la condensation de ROBINSON en vue de la synthèse de certaines flavones (6). En effet, il a montré que par benzylation suivie d'une hydrolyse basique, l'o.hydroxyacétophénone conduit à la flavone



Cette condensation de ROBINSON est d'une application générale; de nombreuses flavones diversement substituées ont été obtenues par cette méthode.

En particulier, la condensation de la dihydroxyacétophénone avec l'anhydride benzoïque en présence de benzoate de sodium permet d'isoler l'hydroxy 6-flavone après l'hydrolyse basique du mélange réactionnel.

Malheureusement le rendement est trop faible pour faire de cette réaction le moyen idéal de la préparation de l'hydroxy-6 flavone.

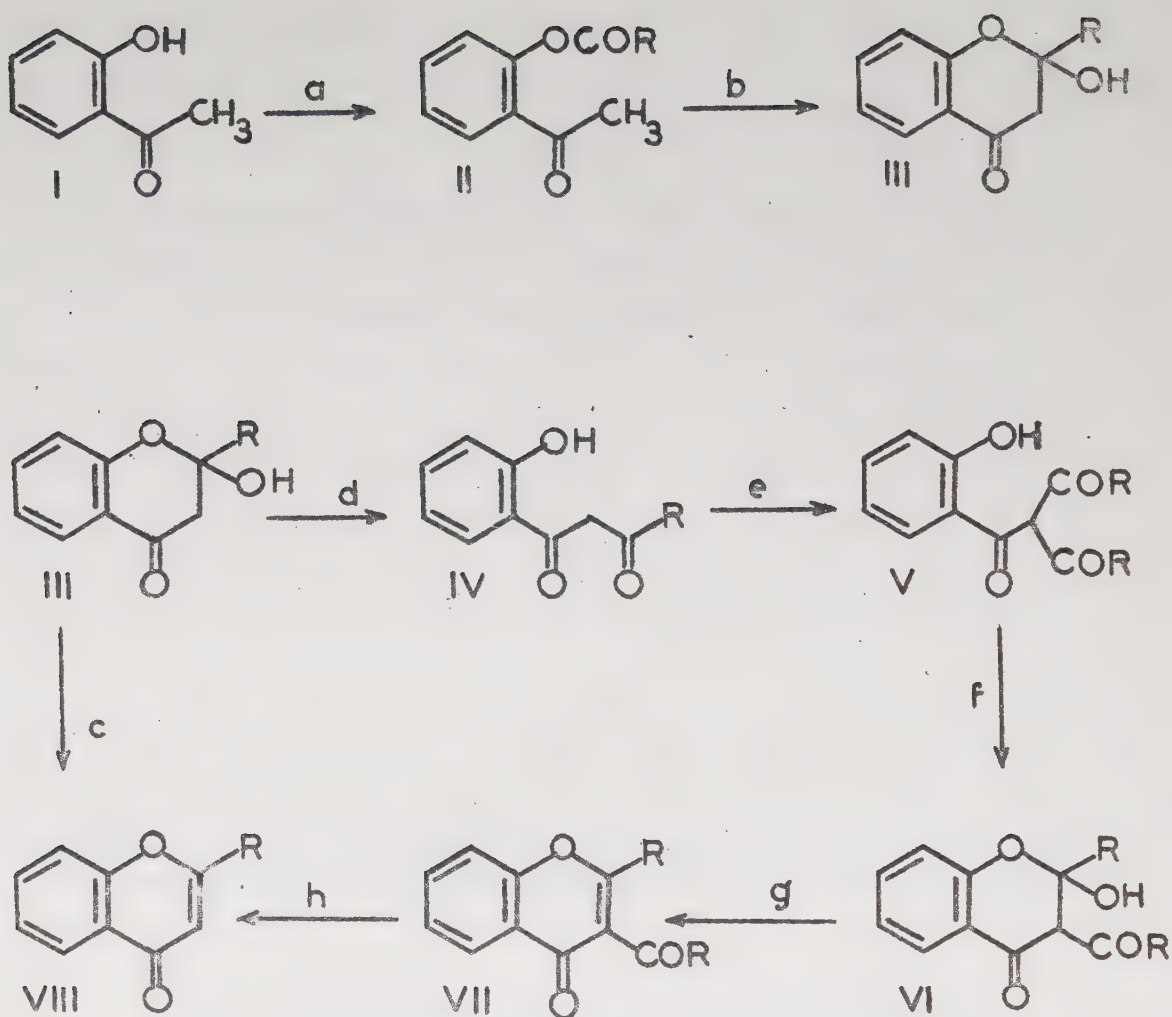


L'étude du mécanisme de réaction de cette condensation a rencontré de nombreuses difficultés et des hypothèses controversées, car en plus de la flavone attendue, certains auteurs ont isolé le dérivé 3 aroylé.

ALGAR, MACCARTHY et DICK ont obtenu la benzoyloxy-7 benzoyl-3 flavone (7) ; VENKATARAMAN et ses collaborateurs ont reporté la préparation des dérivés acylés des chromones dans la série du naphthalène (8).

Après les hypothèses de SCHNEIDER et KUMAU (9) qui suggèrent l'introduction directe du groupement aroyle en position C₃ de la benzopyrone préformée et celles de WITTIG (10) qui rejette la formation intermédiaire d'une dicétone 1,3 (IV) ; le mécanisme proposé par W. BAKER (11) semble donner une explication satisfaisante de la formation de la flavone et de son dérivé 3-aroyle lorsqu'une o-hydroxyacétophénone est chauffée en présence d'un anhydride et du sel de sodium d'un acide aromatique

Les étapes intermédiaires sont les suivantes:



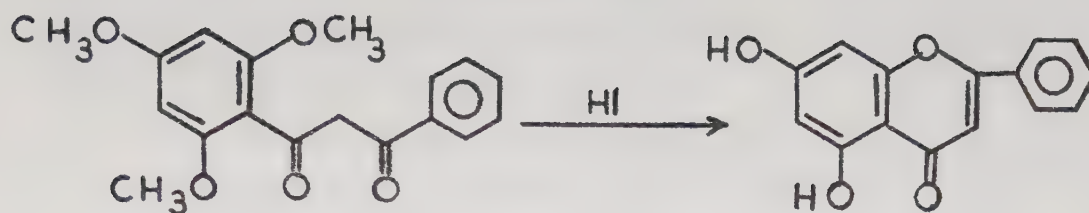
- (a) Estérification de l'hydroxyle phénolique (II).
- (b) Cyclisation de (II) en hydroxy-2 flavanone-4 (III)
- (c) Déshydratation de (III) en flavone (VIII)
- (d) Alternativement à (c), ouverture de l'hydroxy 2-flavanone-4 (III) en dicétone 1,3 (IV) par l'action du benzoate de sodium.
- (e) Aroylation du méthylène de (IV) en dérivé triaroyl-méthane (V).
- (f) Cyclisation de (V) en hydroxy-2 aroyl-3 flavanone-4 (VI)

- (g) Déshydratation de (VI) en aroyl-3 flavone (VII)
- (h) Hydrolyse de (VII) en flavone (VIII).

Expérimentalement, si la réaction est relativement rapide et commode sur une petite quantité de produit, elle présente des inconvénients quand il nous faut opérer sur une quantité plus importante. En effet, la condensation se fait à 180-190°C en milieu hétérogène et il est extrêmement difficile d'obtenir une température uniforme au sein de la réaction ; la difficulté de contrôle de la température se répercute sensiblement dans le rendement de la réaction (au mieux 20 %) et la purification de l'hydroxy-6 flavone.

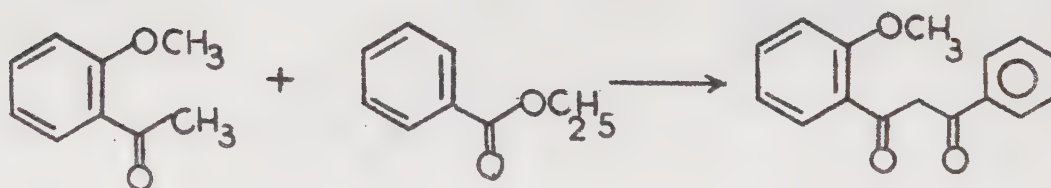
C - REACTION DE CLAISEN. REARRANGEMENT de BAKER-VENKATARAMAN

Si la condensation de ROBINSON présente des inconvénients expérimentaux lors d'une préparation à une échelle un peu importante, la réaction de CLAISEN, ou le réarrangement de BAKER-VENKATARAMAN, bien que comportant quelques étapes supplémentaires, permet l'obtention de l'hydroxy-6 flavone au degré de pureté remarquable. En effet, V. KOSTANECKI et J. TAMBOR (12) ont réussi la synthèse de la chrysine (dihydroxy-5,7 flavone) par désalkylation et cyclisation simultanée en présence d'acide iodhydrique d'une β dicétone.

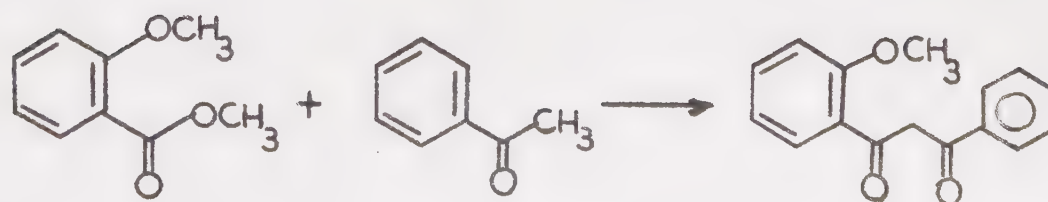


La β dicétone de départ est obtenue par une condensation baso-catalysée de CLAISEN :

- soit à partir d'une o.alcoyloxyacétophénone avec un ester aromatique (13),

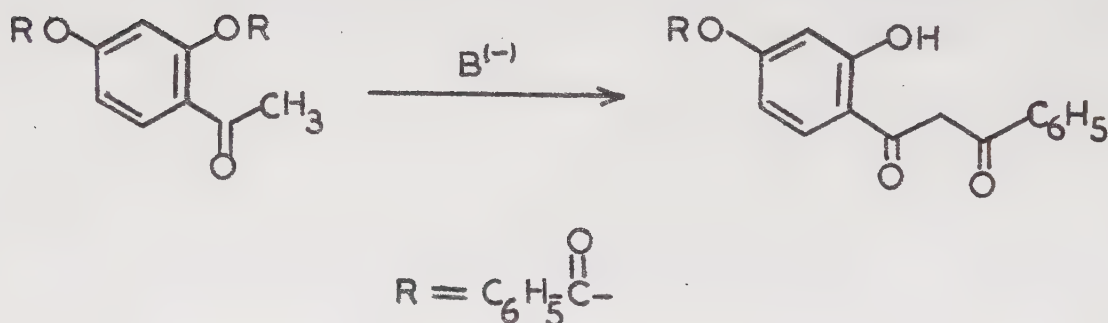


- soit à partir d'un ester o.alcoyloxycarboxylique avec une acétophénone (14).

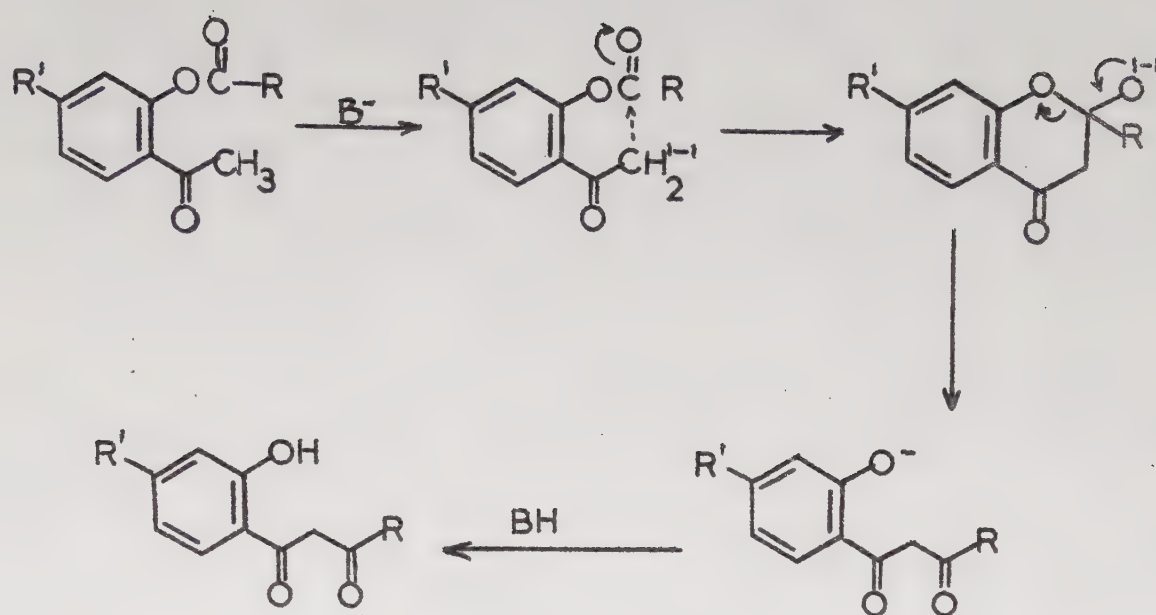


La condensation peut se faire encore avec des cétones ayant un o.hydroxyle libre, et ceci avec un bien meilleur rendement car les conditions de cyclisation en flavone sont moins sévères (15).

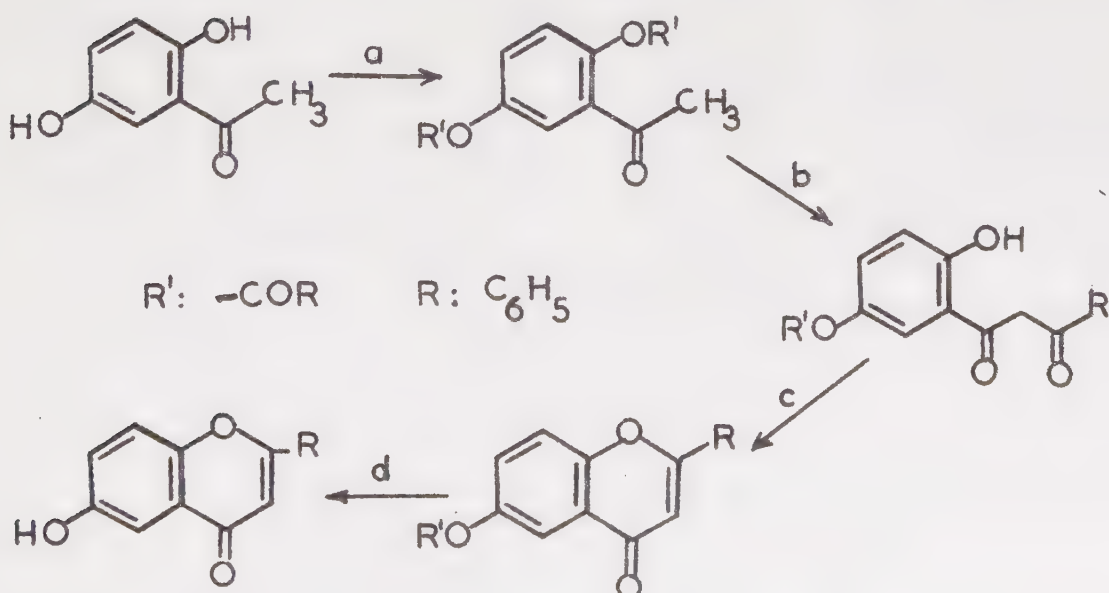
Une amélioration remarquable de la préparation de la dicétone a été apportée par W. BAKER (16) et K. VENKATARAMAN (17) qui ont obtenu l'o.hydroxydibenzoylméthane par un réarrangement en milieu basique de la dibenzoyloxy 2,4 acétophénone.



T.S. WHEELER et ses collaborateurs (18) ont déterminé les conditions optimum de cette transformation de BAKER-VENKATARAMAN : la pyridine et le dioxanne se sont révélés d'excellents solvants alors qu'en général, les bases les plus fortes donnent les meilleurs rendements. Toujours d'après T.S. WHEELER (19) ce réarrangement est probablement une condensation intramoléculaire basocatalysée selon le mécanisme suivant :



Nous avons appliqué cette réaction pour la préparation de l'hydroxy-6 flavone. A partir de la dihydroxy 2,5 acétophénone nous avons réalisé les réactions suivantes :



- (a) Estérification des deux hydroxyles phénoliques par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine.
- (b) Réarrangement du diester (II) en β dicétone (III) par le carbonate de potassium.
- (c) Cyclisation de la β dicétone (III) en benzoyloxy-6 flavone par l'acétate de sodium dans l'acide acétique.
- (d) Hydrolyse de la benzoyloxy-6 flavone (V) par la potasse méthanolique.

Par ailleurs, si la cyclisation de la β dicétone s'effectue en présence d'acide sulfurique concentré, l'hydroxy-6 flavone est obtenue directement.

Malgré deux étapes supplémentaires par rapport à la condensation de ROBINSON, le rendement total de ces réactions, à partir de la dihydroxy 2,5-acétophénone est (de 50 à 55 %) de loin meilleur que ceux des autres méthodes. L'isolement et la purification des produits intermédiaires se font sans difficultés et on peut commodément opérer avec des quantités relativement importantes.

Les caractéristiques physiques et spectrales de l'hydroxy-6 flavone sont en accord avec celles données par la littérature.

Le spectre I.R. de l'hydroxy-6 flavone montre la bande du carbonyle à 1639 cm^{-1} (22). Si l'absorption des hydroxyles phénoliques est mal définie dans des composés tels que les hydroxy-5 ; hydroxy-7 ; hydroxy-8 flavones par un effet de chevauchement dû aux vibrations des C-H et O-H, elle est parfaitement reconnaissable dans le cas de l'hydroxy-6 flavone où la bande O-H apparaît à $3250 - 3350\text{ cm}^{-1}$ alors que la vibration C-H est visible à 3080 cm^{-1} .

Aux environs de 1600 cm^{-1} , on distingue trois bandes à :

- 1620 cm^{-1} noyau benzénique trisubstitué (et non symétrique).

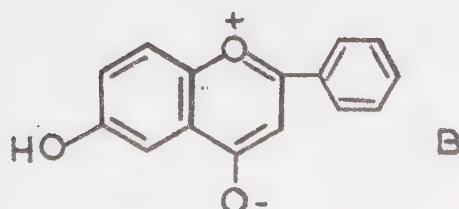
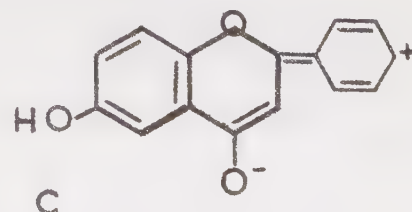
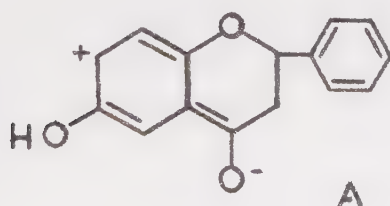
- 1658 cm^{-1} : due à la conjugaison du noyau benzénique en C_2 avec la double liaison (2-3) ou avec le carbonyle en C_4 .

- 1602 cm^{-1} : noyau 1-4 pyrone.

Entre 1000 et 1400 cm^{-1} on note la présence de trois bandes assez importantes (1231 , 1250 , 1356 cm^{-1}) dont l'attribution exacte est délicate ; on peut néanmoins avancer que ces bandes sont dues à la fois aux fonctions hydroxyle phénolique et oxyde de la pyrone sans négliger la vibration de déformation du groupement O-H.

D'autres bandes plus faibles sont visibles entre 1000 et 1200 cm^{-1} . Certaines d'entre-elles sont probablement liées aux vibrations de déformation planaire des liaisons C-H du noyau aromatique. Quant aux bandes situées entre 700 et 1000 cm^{-1} elles sont dues d'une part aux vibrations de déformation non planaire des liaisons C-H (aromatique et pyrone : 772 cm^{-1} , 808 , 815 , 838 et 870 cm^{-1}) et d'autre part aux différentes vibrations longitudinales des liaisons C-C et C-O.

Le spectre U.V. de l'hydroxy-6 flavone présente deux maxima d'absorption à 305 nm (bande I) et à 273 nm (bande II). L'hydroxy-6 flavone se trouvant sous diverses formes de résonance (47):



L'emplacement et l'intensité d'absorption dépendent de la contribution de chaque effet de conjugaison. Des études ultra-violettes sur les composés flavoniques permettent, sans rejeter les interactions possibles entre les différentes formes de résonance, d'affirmer que la bande I est due principalement à la contribution du groupement cinnamoyle (C) et la bande II à celle du groupement benzoyle (A).

Le spectre de R.M.N. de l'hydroxy-6 flavone présente un singulet dû au proton hétérocyclique à 418 Hz ; les protons aromatiques du noyau C apparaissent sous forme de deux groupes de signaux aux environs de 457 et 485 Hz étalés respectivement sur 6 Hz et 13 Hz. L'intégration de la courbe montre que le premier multiplet correspond à 3 protons (3', 4', 5') et le deuxième à 2 protons (2', 6').

Enfin le proton de l'hydroxyle apparaît sous forme d'une bande aplatie aux environs de 610 Hz.

Le spectre de masse de l'hydroxy-6 flavone montre une première fragmentation par une perte de CO à partir de l'ion moléculaire (M : 238) donnant le pic m/e 210.

Une deuxième fragmentation principale, la plus importante, conduit au pic de base (m/e 137) correspondant au départ de $C_6H_5-C\equiv C\cdot$. Des fragmentations secondaires à partir du pic principal se traduisent par les pertes successives de 3 molécules CO pour aboutir au cyclobutène (m/e 109, 81, 53).

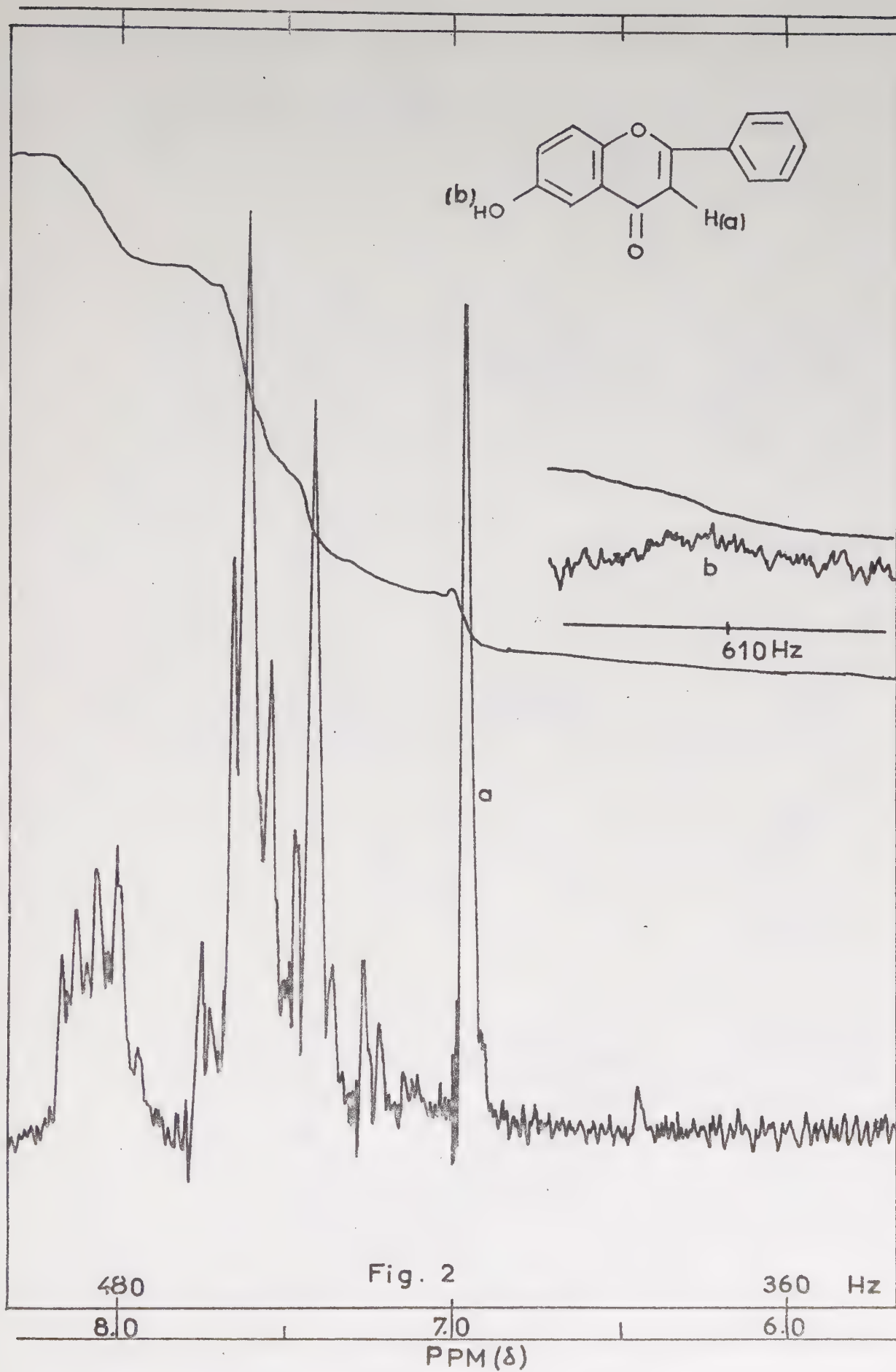
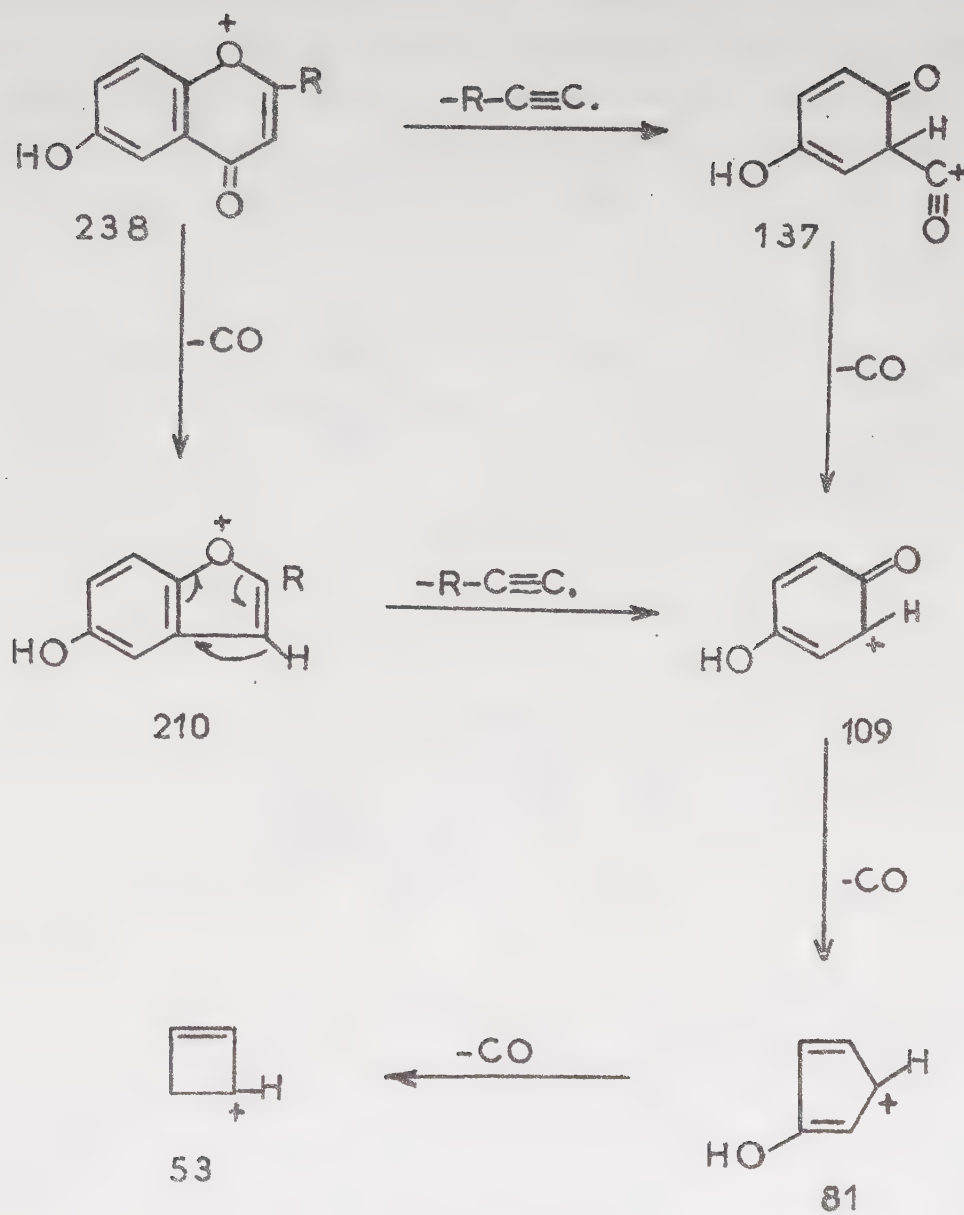


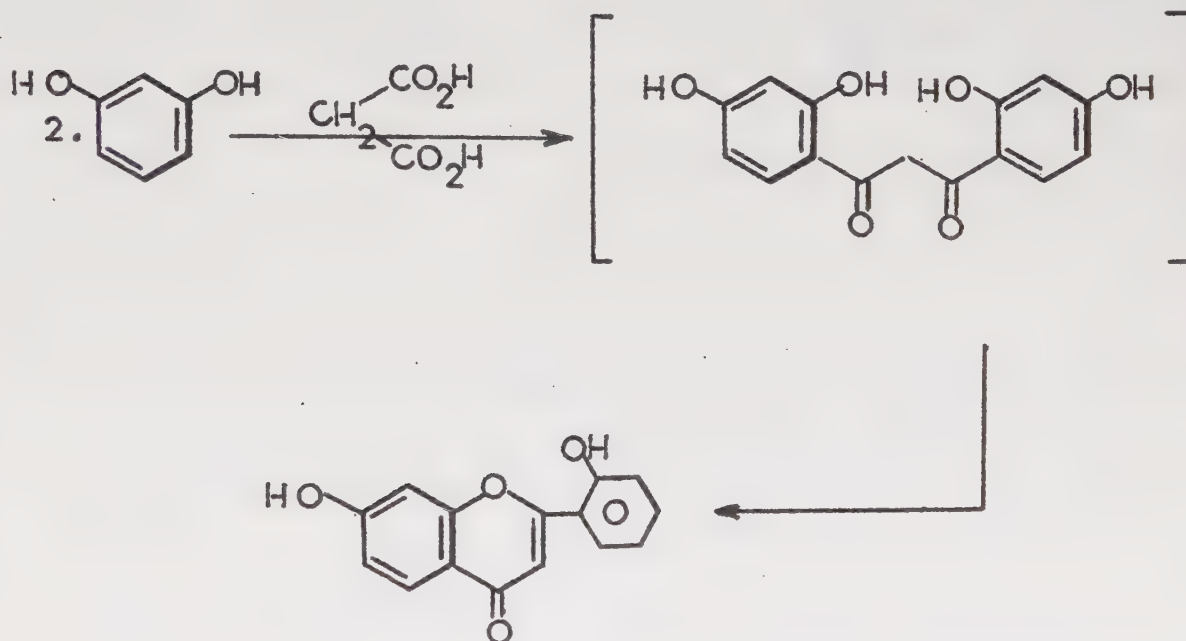
Schéma de la fragmentation de l'hydroxy-6 flavone.



D - ESSAIS DE CONDENSATION A PARTIR DE L'HYDROQUINONE

a - Condensation avec l'acide malonique

Parmi les synthèses d'une application particulière, nous avons relevé celle de L.L. WOODS et J. SAPP (20) qui, par condensation de l'acide malonique (ou du nitrile correspondant) avec un phénol en présence de l'acide trifluoroacétique, ont obtenu certaines flavones hydroxylées avec d'excellents rendements - par exemple :

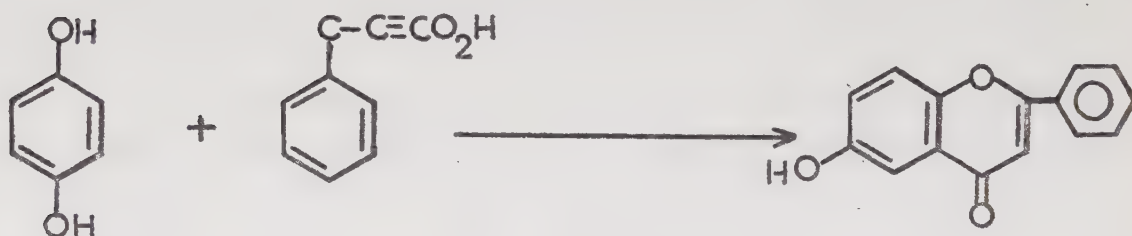


Si cette réaction donne des résultats satisfaisants avec le résorcinol, le phloroglucinol, l'acide kojique etc... appliquée à l'hydroquinone ou au phénol dans les mêmes conditions expérimentales elle ne conduit pas aux produits attendus (trihydroxy 2',5',6 flavone et hydroxy-2' flavone)

Dans tous les essais de condensation, le produit de départ a été récupéré.

Condensation avec l'acide phénylpropiolique.

Par ailleurs, N. HASEBE (21) a rapporté une synthèse très élégante de l'hydroxy-6 flavone. Selon l'auteur, une condensation directe de l'hydroquinone avec l'acide phénylpropiolique en présence d'acide polyphosphorique fournit l'hydroxy-6 flavone avec un rendement de 33 %.



La réaction est très sensible à la température et à la nature de l'agent de condensation. Pour obtenir l'acide polyphosphorique nous avons fait un mélange de l'acide o.phosphorique et de l'anhydride phosphorique P_2O_5 . Malgré des essais systématiques à diverses teneurs en P_2O_5 , nous n'avons pu obtenir l'hydroxy-6 flavone identique à celle préparée par les méthodes précédentes.

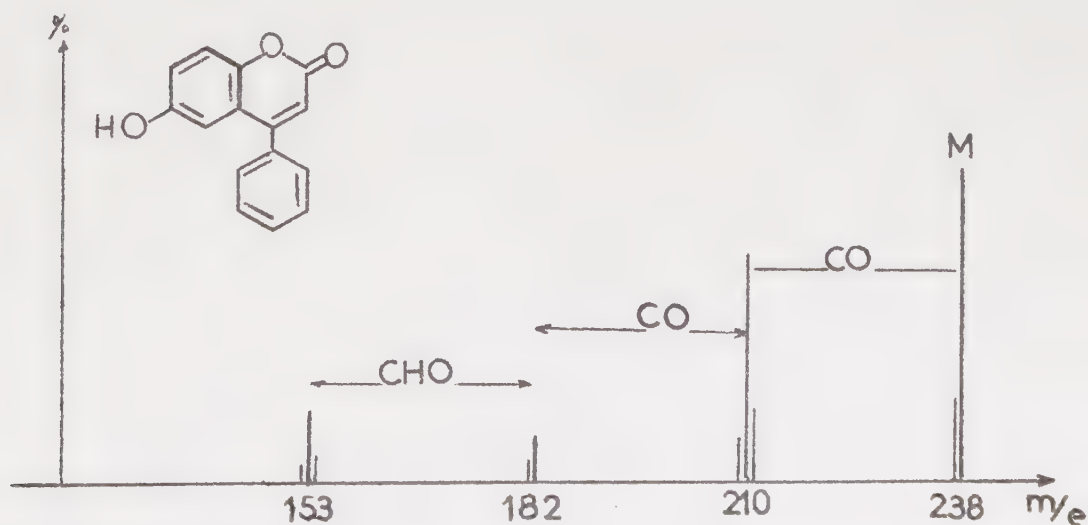
Les caractéristiques du produit isolé nous font penser qu'il s'agit de la phényl-4 hydroxy-6 coumarine. En effet, la condensation de l'hydroquinone et de l'acide phénylpropiolique en présence d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide o.phosphorique à température ambiante conduit au même produit.

Une telle condensation rappelle la réaction de V. PECHMAN_N dans la préparation des coumarines.

En spectre I.R., la bande carbonyle de la phényl-4 hydroxy-6 coumarine apparaît à 1675 cm^{-1} alors que celle de l'hydroxy-6 flavone est à 1639 cm^{-1} . Par ailleurs, le dérivé phényl-4, acétoxy-6 coumarine présente deux bandes CO à 1710 cm^{-1} (lactone) et à 1745 cm^{-1} (ester) ; les bandes CO de l'acétoxy-6 flavone sont à 1650 cm^{-1} et 1760 cm^{-1} (ester).

Le spectre de R.M.N. de l'acétoxy-6 flavone présente deux singulets, l'un à 418 Hz (proton hétérocyclique), l'autre à 142 Hz (acétate) ; dans celui de la phényl-4 acétoxy-6 coumarine les protons homologues apparaissent respectivement à 386 Hz et à 138 Hz. On y note en plus l'absence des 2 groupes de multiplets à 485 Hz, communs à la plupart des flavones à noyau C non substitué.

En spectre de masse, si nous avons le pic moléculaire M : 238, les fragmentations ne sont pas les mêmes que dans le cas de l'hydroxy-6 flavone et se traduisent



par la perte successive : à partir de l'ion moléculaire de deux molécules de CO et d'une molécule de CHO (m/e 153).

En conclusion, la synthèse de l'hydroxy-6 flavone ne se fait pas sans difficultés lorsqu'on veut travailler à une échelle un peu importante. Dans certaines réactions, les inconvénients sont d'ordre pratique (rendement faible, isolement et purification laborieux, etc...) ; par contre dans d'autres, les produits isolés ne correspondent pas aux produits attendus et signalés (cas du cinnamate de p.méthoxy-phényl et de la phényl-4, hydroxy-6 coumarine).

La méthode qui nous a paru la plus intéressante et que nous avons adoptée, est le réarrangement de BAKER - VENKATARAMAN qui permet l'obtention de l'hydroxy-6 flavone dans des conditions relativement satisfaisantes.

2° PARTIE

A - APPLICATION DE LA REACTION DE MANNICH à L'HYDROXY-6 FLAVONE

La réaction de Mannich consiste dans la condensation d'ammoniac, d'une amine primaire ou secondaire avec le formol et un composé à hydrogène suffisamment réactif.

Mécanisme et orientation.

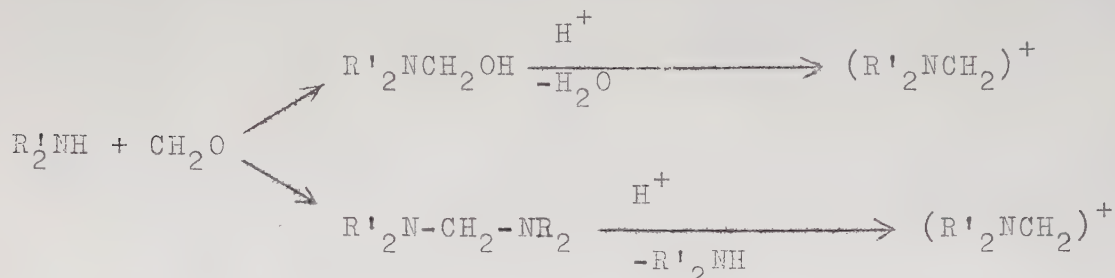
Le mécanisme de réaction est très discuté mais tous les auteurs qui se sont intéressés à ce problème envisagent une réaction à deux étapes.



Dans un premier temps, le formol se condenserait soit avec le composé à hydrogène actif (I), soit avec l'amine (II) et le produit intermédiaire réagirait sur le troisième réactant dans une deuxième étape.

A part quelques cas particuliers (48, 49) où il y aurait formation d'un méthylol (Ia) ; il ressort de nombreuses études que l'étape initiale consiste en une condensation entre le formaldéhyde et l'amine pour donner une méthylolamine (IIa) (50, 51, 52, 53, 54).

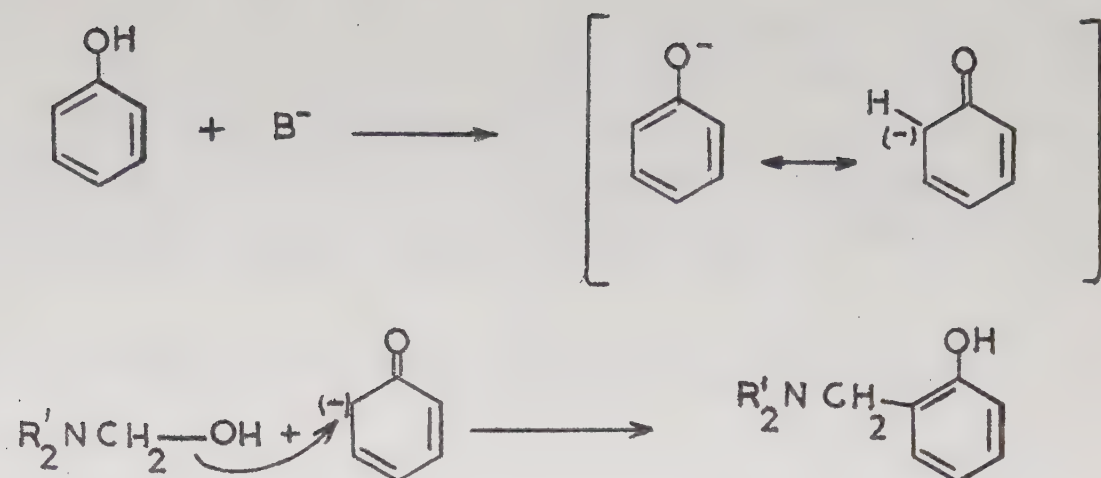
Une troisième hypothèse a été suggérée par LIEBERMANN et WAGNER (55) qui tout en admettant la condensation préliminaire formaldéhyde-amine, considèrent comme intermédiaire la méthylène-bis amine (III) qui en acceptant un proton pour former un sel, peut donner naissance à un carbonium $(R'_2NCH_2)^+$



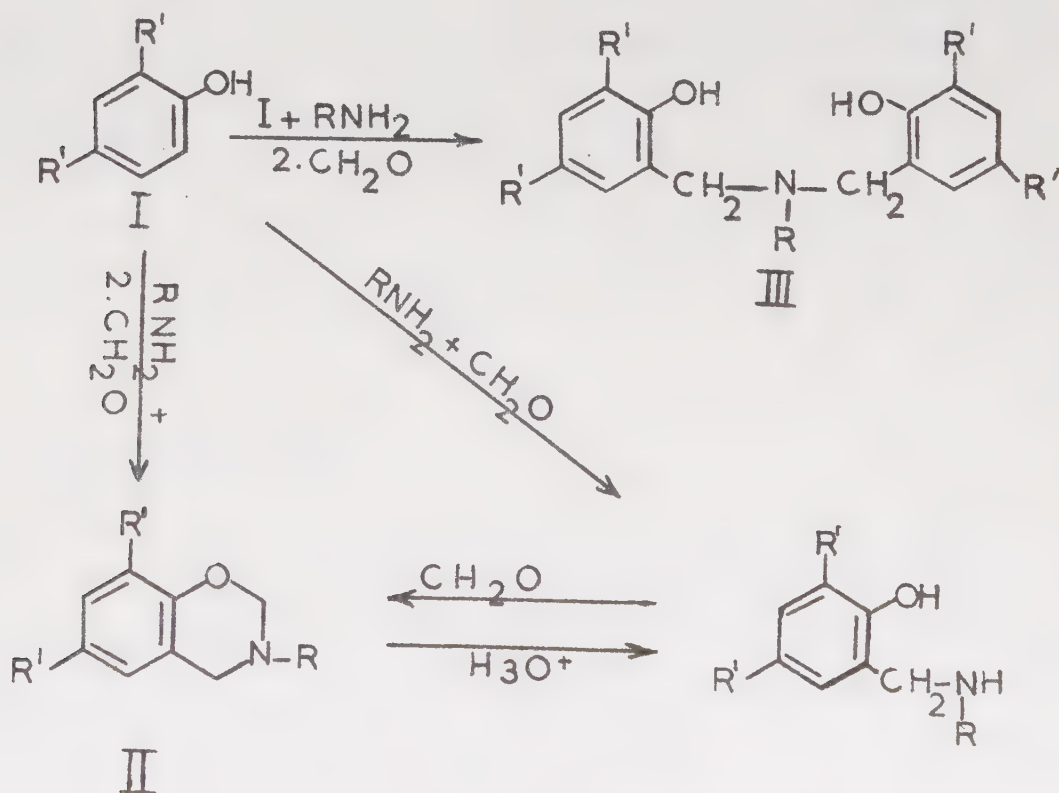
Le carbonium $(R'_2NCH_2)^+$ réagirait dans une deuxième étape avec le carbanion R^- du composé à hydrogène réactif, carbanion dont la formation est catalysée par l'amine elle-même ou par l'addition d'un catalyseur basique. Si cette conception de catalyse double acide-base est adoptée par certains auteurs notamment HELLMANN (56), en général on admet pour la réaction de Mannich, soit une catalyse basique, soit une catalyse acide, la réaction procédant différemment dans les deux cas.

Pour des composés phénoliques, la réaction se fait avec l'amine libre ; et non avec le chlorhydrate d'amine comme dans les dérivés carbonylés.

En milieu basique, il y aurait ionisation du produit à l'hydrogène actif et le carbanion formé attaquerait la méthylolamine pour conduire à l'introduction d'un ou plusieurs substituants en ortho et (ou) para de l'hydroxyle (57, 58).



Dans certaines conditions, la condensation des phénols substitués avec des amines primaires et du formaldéhyde conduit à des composés plus élaborés.



Ainsi, W.J. BURKE et ses collaborateurs (59) au cours de leurs études de l'influence des substituants en ortho et para de l'hydroxyle phénolique ont obtenu des composés du type benzoxazine (II) et N-N bis (hydroxybenzyl)-amine (III). On s'aperçoit que la quantité de réactifs mis en réaction joue un rôle important dans la réaction de Mannich.

Réaction de Mannich appliquée à l'hydroxy-6 flavone.

La synthèse des bases de Mannich des phénols a fait l'objet de nombreux travaux réunis dans l'ouvrage de B. REICHERT (28). Elles ont été étudiées non seulement en raison de leurs propriétés pharmacologiques (29, 30) mais encore en fonction de diverses réactions auxquelles elles se prêtent (31, 32).

Néanmoins, la série des hydroxyflavones n'a été que très peu étudiée. Seul P. DARE et ses collaborateurs (33) ont réussi la synthèse de bases de Mannich des hydroxy-7 flavone. L'intérêt qu'ont montré de tels produits nous a amené à effectuer la synthèse des dérivés de l'hydroxy-6 flavone. Indépendamment des propriétés pharmacologiques que pourraient avoir ces dérivés, cette étude nous permettrait d'examiner la réactivité de cette hydroxyflavone.

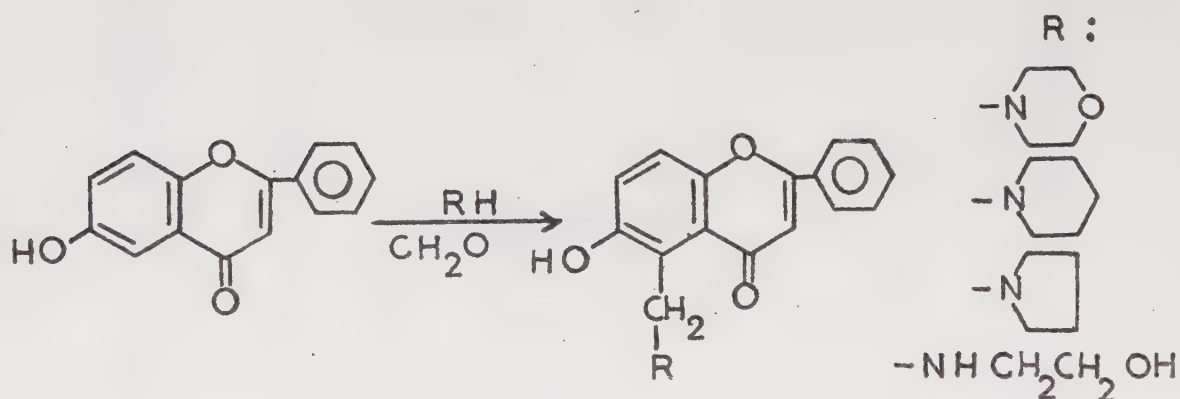
Conditions d'expérience

En soumettant l'hydroxy-6 flavone à la réaction de Mannich, selon le mode opératoire utilisé par P. DARE pour l'hydroxy-7 flavone, nous n'avons pu obtenir la base attendue, le produit de départ restant inchangé. Le manque de réactivité de l'hydroxy-6 flavone est à rapprocher de celui des hydroxy-5 et hydroxy-6 coumarines signalé par P. DARE et R.B. DESAI (34) qui ont obtenu d'excellents résultats avec des composés hydroxy-7 dans les deux séries.

Des essais systématiques nous ont permis finalement de déterminer le mode opératoire adéquat.

Au lieu d'opérer en milieu éthanolique avec des proportions équimolaires de phénol et de réactifs, nous avons effectué la réaction en présence de dioxanne avec un grand excès de base libre et de formaldéhyde. La durée de réaction, variable selon les bases, est déterminée par chromatographie en couche mince.

Nous avons obtenu ainsi, avec des rendements de 47 à 83 %, des bases de Mannich avec la morpholine, la pyrrolidine, la pipéridine et l'éthanolamine.



Ce sont des solides bien cristallisés, insolubles dans l'eau mais solubles dans la soude à 10 %. Leurs solutions hydroalcooliques développent avec le chlorure ferrique des colorations variant du vert au violet, test classique de la présence d'un hydroxyle phénolique. La chaîne aminométhyle se fixe donc sur un carbone du noyau B. En effet le spectre de R.M.N. (CDCl_3) de la morpholinométhyl-5 hydroxy-6 flavone présente le proton phénolique à 695 Hz. On distingue les deux triplets correspondants aux protons méthyléniques de la morpholine à 160 Hz et 227 Hz. Le proton hétérocyclique donne le singulet habituel à 400 Hz ; le singulet à 286 Hz étant dû aux 2 protons méthyléniques en α de l'azote (fig. 3).

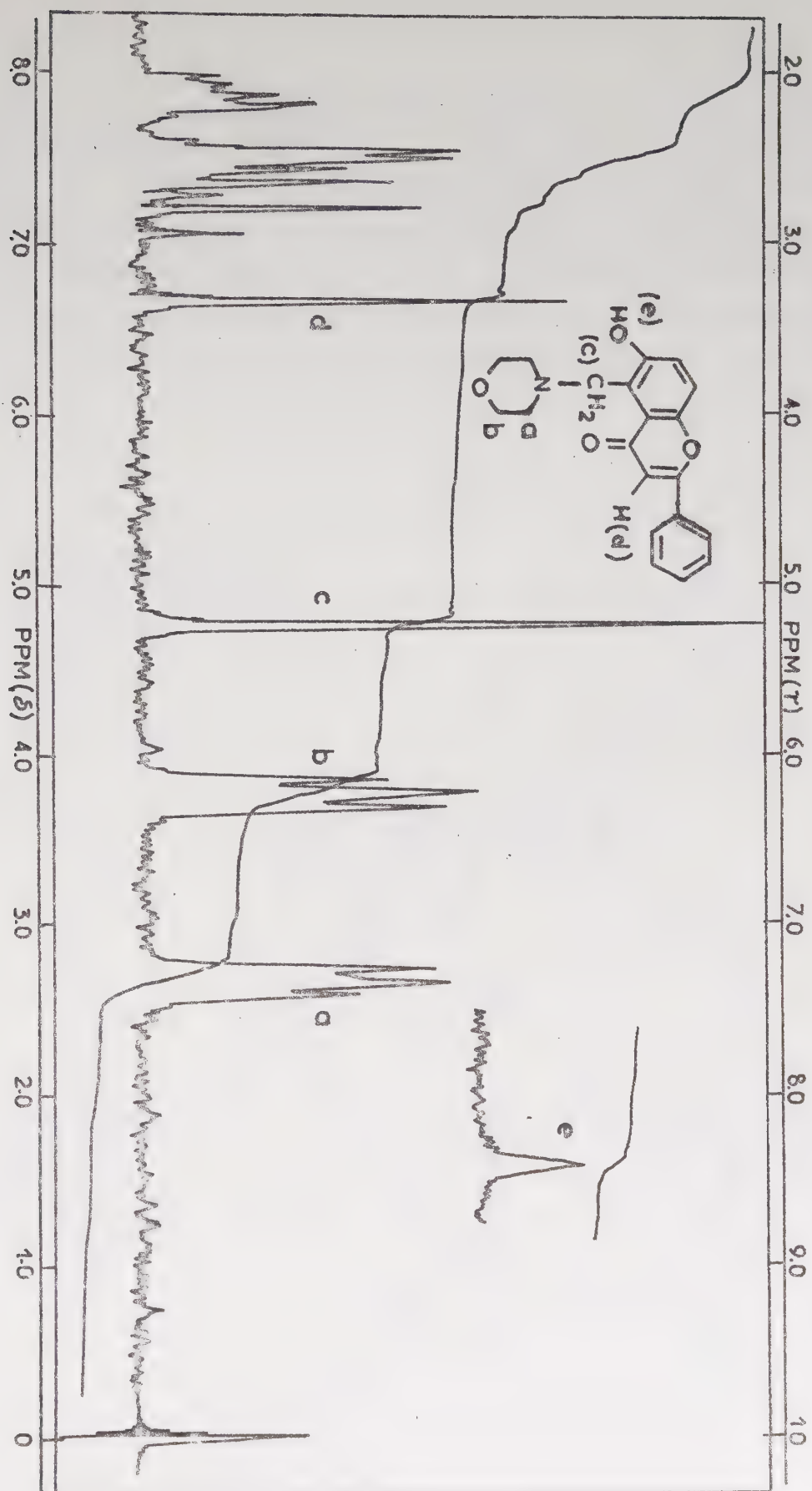
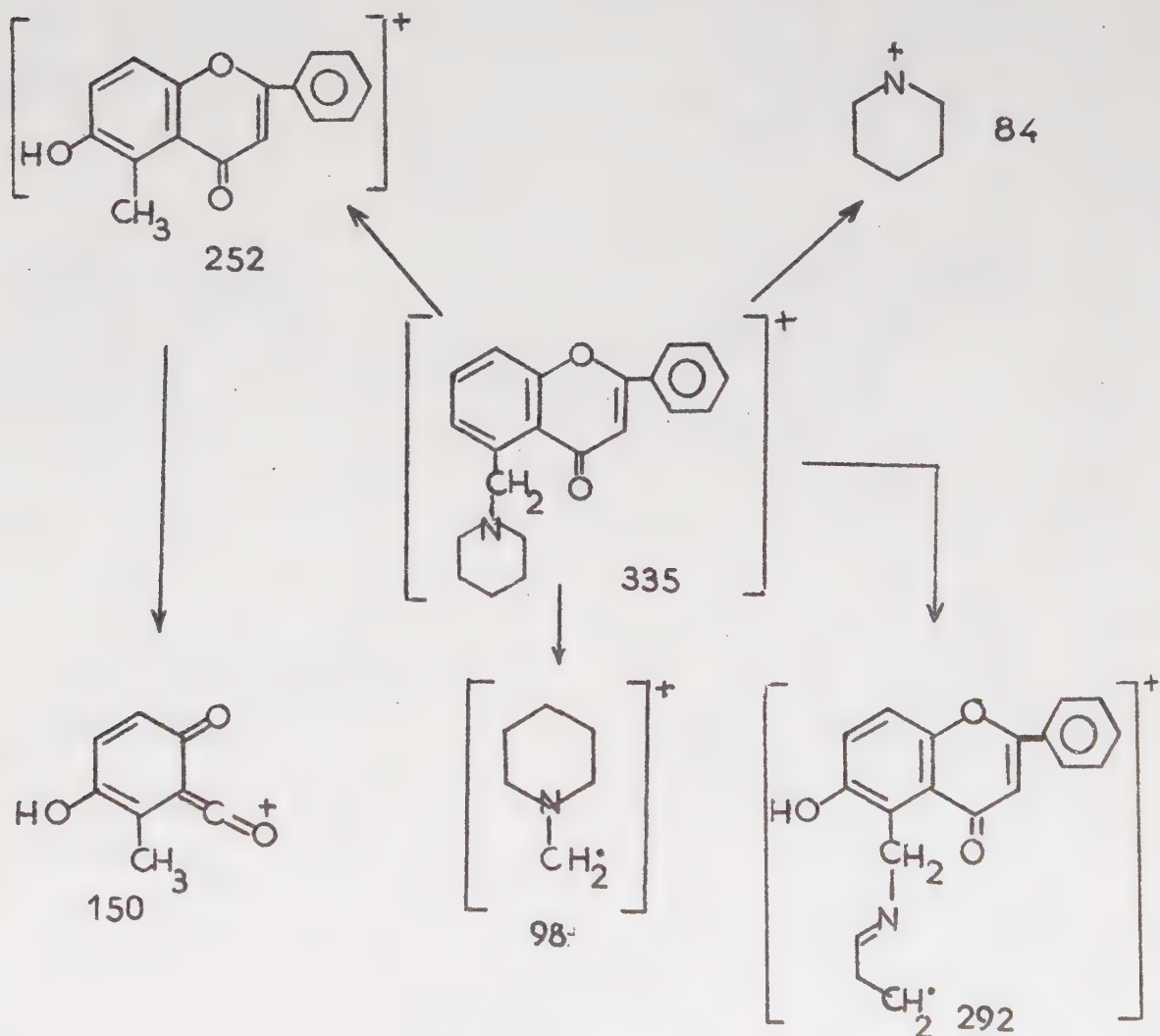


Fig. 3

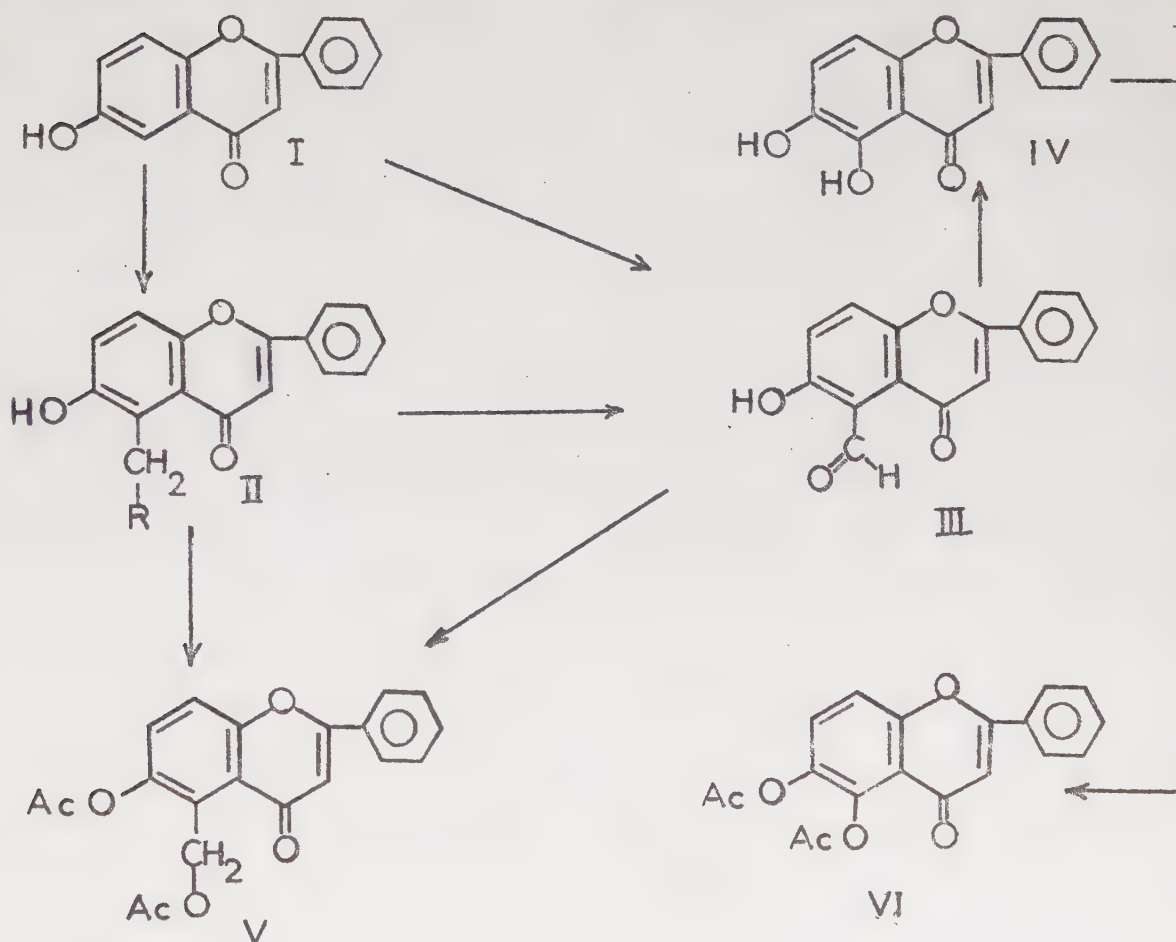
En spectrographie de masse de la pipéridinométhyl-5 hydroxy-6 flavone, le pic principal (m/e 84) correspond à l'ion $C_5H_{10}N^+$ par rupture de la liaison $C_5H_{10}N-C$. Le deuxième pic important (m/e 252) correspondant à la perte de 83, par réarrangement, à partir de l'ion moléculaire (M:335) est dû à l'ion méthyl-5 hydroxy-6 flavone ; une fragmentation secondaire à partir de ce dernier conduit au pic (m/e 150) par perte du phénylacétylène.



Ainsi, dans tous les cas, malgré un grand excès de réactifs et un chauffage prolongé, nous n'avons jamais eu de produits de polysubstitution.

A priori, on ne peut fixer la position exacte de la chaîne basique, les deux positions en ortho de l'hydroxyle phénolique étant libres. Par voie chimique, nous pouvons affirmer que l'introduction du groupement aminométhyl se fait en position C₅ et non en position C₇.

En effet, comme le montre le schéma suivant :



L'hydroxy-6 flavone soumise à la réaction de DUFF (formylation en ortho d'un phénol) conduit à la formyl-5 hydroxy-6 flavone. Le même dérivé formylé est obtenu lorsqu'on traite la base de Mannich (II) de l'hydroxy-6 flavone avec l'hexaméthylènetétramine en présence d'acide acétique. Le groupement aminométhyl s'est donc fixé sur le carbone C₅ du noyau B.

Par ailleurs, le dérivé formyl-5 hydroxy-6 flavone obtenu à partir de l'hydroxy-6 flavone et la base de Mannich, par acétylation conduisent au même diacétate V.

- enfin, par oxydation en présence de l'eau oxygénée et de la soude aqueuse (réaction de DAKIN), la formyl-5 hydroxy-6 flavone donne la dihydroxy 5.6 flavone dont les caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature (35).

Ainsi, la réaction de Mannich appliquée à l'hydroxy-6 flavone conduit à l'introduction d'un groupement aminométhyl en position C₅-Ce résultat rejoint celui de R.N. IYER et K. VENKATARAMAN (60) qui en condensant l'hydroxy-6 flavone avec un seul diazonium ont obtenu le dérivé aza-5 hydroxy-6 flavone.

B - REACTION DE CYANOETHYLATION.

L'obtention des bases de Mannich de l'hydroxy-6 flavone étant réalisée, il nous a paru intéressant d'effectuer la synthèse des homologues supérieurs en vue d'introduire une chaîne N-dialcoylaminoalcoyl susceptible d'apporter des propriétés physiologiques.

La réaction de cyanoéthylation semble être la meilleure voie d'accès à de tels composés. De plus, bien que la cyanoéthylation des phénols soit largement connue, aucun travail relatif aux hydroxyflavones n'a été réalisé à notre connaissance, et l'introduction d'un groupement propionitrile laisse espérer la possibilité de synthèse de produits nouveaux : on peut envisager le passage du nitrile aux amides, thioamide ou amidoxime permettant l'élaboration de futurs hétérocycles rattachés au noyau benzénique B de la flavone.

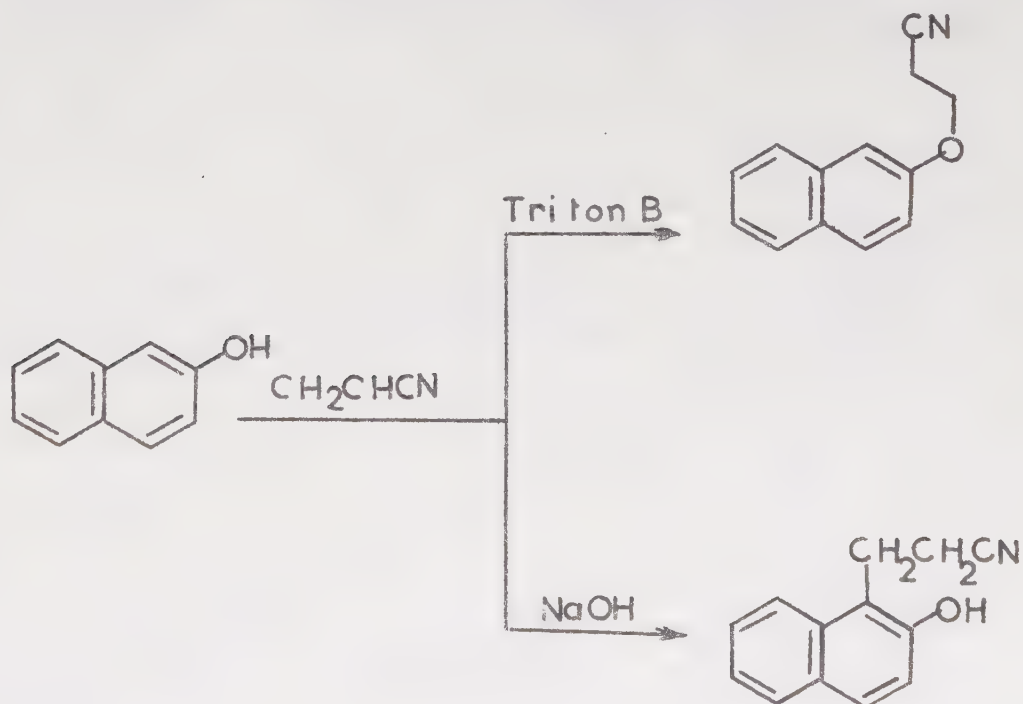
Réaction de cyanoéthylation des phénols.

On sait que la cyanoéthylation des phénols par le nitrile acrylique en présence de catalyseurs alcalins est un cas particulier de la réaction de MICHAEL (36) et qu'elle conduit généralement à l'addition du groupement hydroxyle phénolique sur la double liaison du nitrile, fournissant des nitriles β aryloxypropioniques :



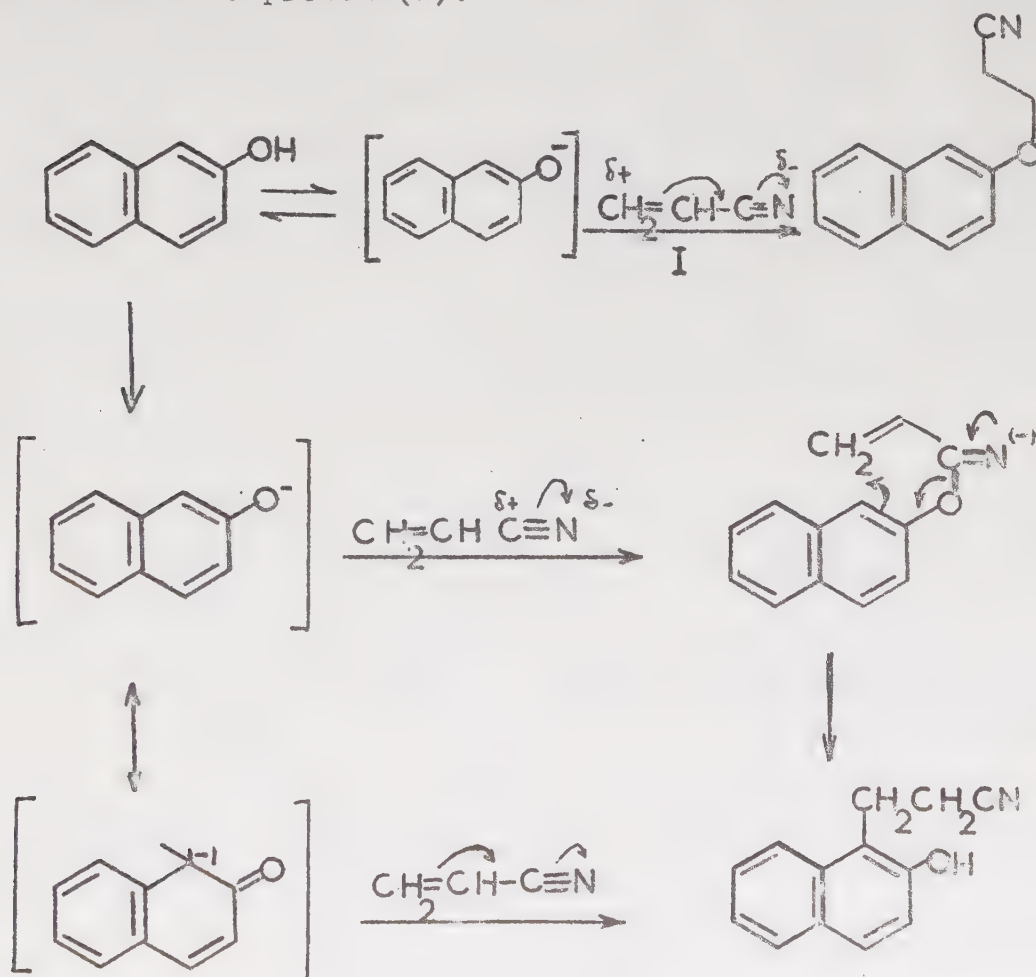
J. LICHTENBERGER et ses collaborateurs (37) ont obtenu de tels composés par cyanoéthylation du phénol et de ses homologues.

Si en présence de catalyseurs du type Friedel-Crafts (cas du résorcinol en présence de $\text{ZnCl}_2 + \text{HCl}$ (38) ; du phénol (39) et du p.crésol (40) en présence de AlCl_3) la cyanoéthylation a lieu à l'un des carbones du noyau aromatique, il est rare qu'une telle addition survienne en présence de catalyseurs basiques. Toutefois, outre le cas de l'acide kojique (hydroxyméthyl-2 hydroxy-4 γ pyrone) où le dérivé C-cyanoéthylé est obtenu en présence de Triton B (41) le β naphthol présente un caractère particulier : cyanoéthylé sans solvant et en présence de Triton B, il conduit au naphthoxy-2 propionitrile (A) avec un rendement de 79 % (42) alors que la réaction en milieu benzénique avec des quantités équimolaires de soude



et d'acrylonitrile fournit le cyanoéthyl-1 naphthol-2 (B) avec un rendement de 93 % (HARDMAN (44)).

K.H. TAKEMURA (60) a réexaminé cette réaction et a trouvé l'explication en faisant intervenir l'influence de la concentration du catalyseur. Selon l'auteur, en présence de base en quantité catalytique, il y aurait ionisation partielle du naphthol en ion naphtholate qui attaquerait l'acrylonitrile au niveau du carbone en β du nitrile, carbone dont le caractère nucléophile est augmenté par l'association du naphthol non ionisé avec l'azote de l'acrylonitrile soit par liaison hydrogène soit en tant que donneur de proton (I).



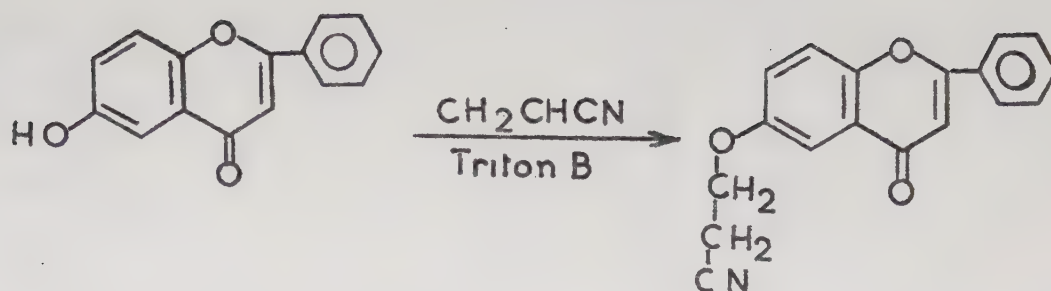
Au contraire, en présence de base en quantité stoechiométrique, le β naphthol s'ioniserait totalement (II), les conditions étant moins favorables à la formation de composé O-cyanoéthylé, le composé C-cyanoéthylé est obtenu.

L'hydroxy-6 flavone, soumise à la réaction de cyanoéthylation conduit uniquement au dérivé O-cyanoéthylé. Dans aucun cas nous n'avons pu obtenir le dérivé C-cyanoéthylé malgré divers essais dans différents solvants et catalyseurs. Opérant dans les conditions de HARDMAN c'est à dire en présence de benzène avec des quantités équimolaires de soude et d'acrylonitrile, nous avons récupéré la flavone de départ. D'ailleurs, dans toutes les tentatives de réaction, le benzène s'est révélé comme un mauvais solvant, le produit de départ n'y étant pas soluble. Un essai dans le diméthylformamide, excellent solvant pour la flavone, n'a pas non plus donné le résultat attendu. De la même façon, que ce soit avec la soude, le Triton B ou le sodium, les réactions effectuées en présence de tétrahydrofurane, d'alcool tertibutylique ou isopropylique, se sont avérées négatives.

Seule, la réaction dans le dioxanne avec un large excès d'acrylonitrile, catalysée par le Triton B a donné un résultat positif. Nous avons obtenu un mélange d'hydroxy-6 flavone non réagi et de β (flavonoxy-6) propionitrile.

Dans aucun essai, la réaction n'a été complète.

Un chauffage prolongé n'a pas donné de meilleur résultat ; on observe par contre une polymérisation de l'acrylonitrile, polymérisation qui survient lorsque nous avons essayé la réaction sans solvant.



Le β (flavonoxy-6) propionitrile en solution hydroalcoolique ne développe pas de coloration avec le chlorure ferrique ; l'addition se fait donc sur l'hydroxyle phénolique et non sur le carbone du noyau aromatique B. Le spectre I.R. montre la disparition de la bande large à 3300 cm^{-1} de l'hydroxyle alors que le carbonyle du noyau pyrone A absorbe toujours à 1640 cm^{-1} , la bande nitrile apparaît à 2260 cm^{-1} , les bandes dues aux méthylènes sont visibles à 2935 , 1472 et 1200 cm^{-1} .

Le spectre de R.M.N. (CDCl_3) donnent deux triplets : l'un dû aux 2 protons en α de l'azote à 173 Hz l'autre aux 2 protons en α de l'oxygène à 258 Hz ; la constante de couplage étant de 6 Hz . Le proton hétérocyclique apparaît à 408 Hz .

Enfin le spectre de masse du β (flavonoxy-6) propionitrile montre une perte de 53 correspondant à la molécule d'acrylonitrile $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}$ à partir de l'ion moléculaire ($M : 291$). On retrouve le pic ($m/e\ 238$) correspondant à l'hydroxy-6 flavone et les pics ($m/e\ 210$; 137 ; 109) issus de la fragmentation de cette dernière (voir spectre de masse de l'hydroxy-6 flavone).

Pour éviter les inconvénients de la préparation du β (flavonoxy-6) propionitrile par l'action de l'acry-

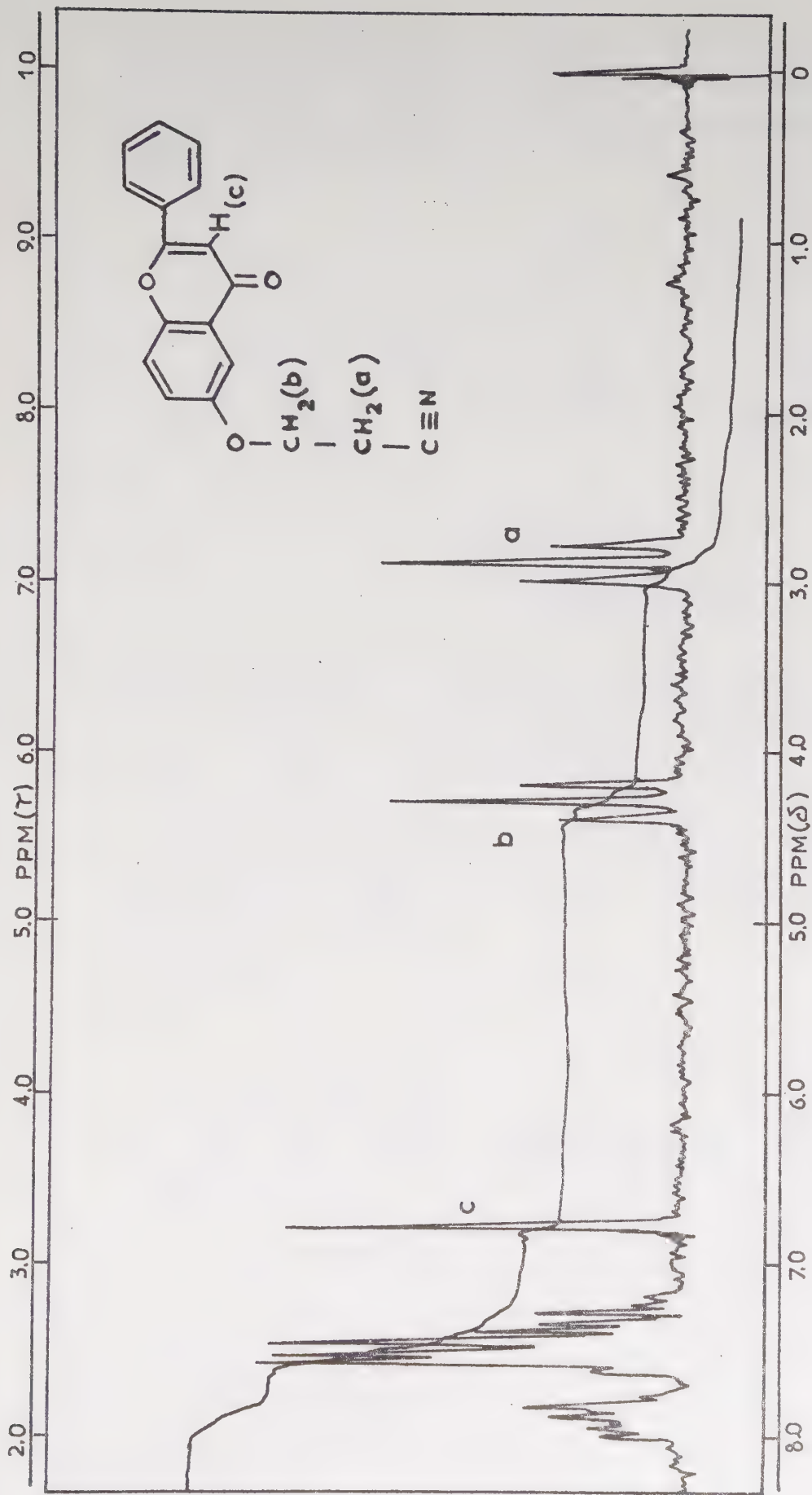
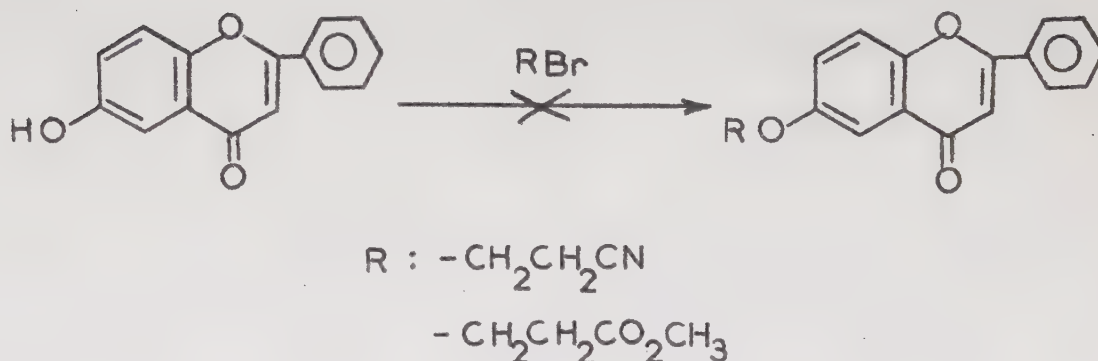
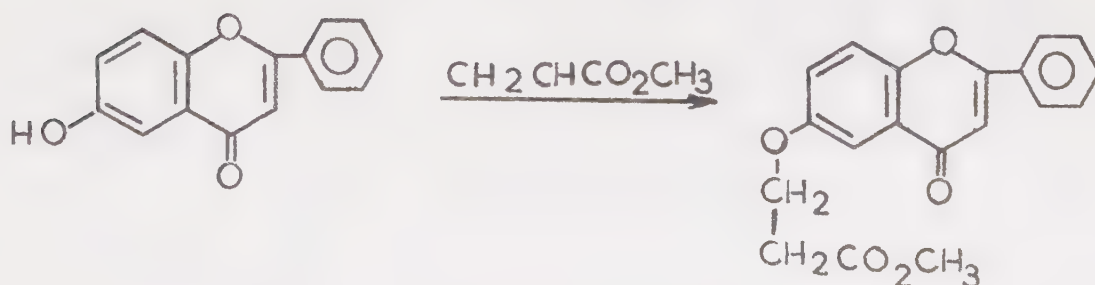


Fig . 4

lonitrile (réaction incomplète, séparation et purification laborieuses) nous avons essayé de faire réagir sur l'hydroxy-6 flavone, le β bromopropionitrile en présence de carbonate de potassium et d'acétone.

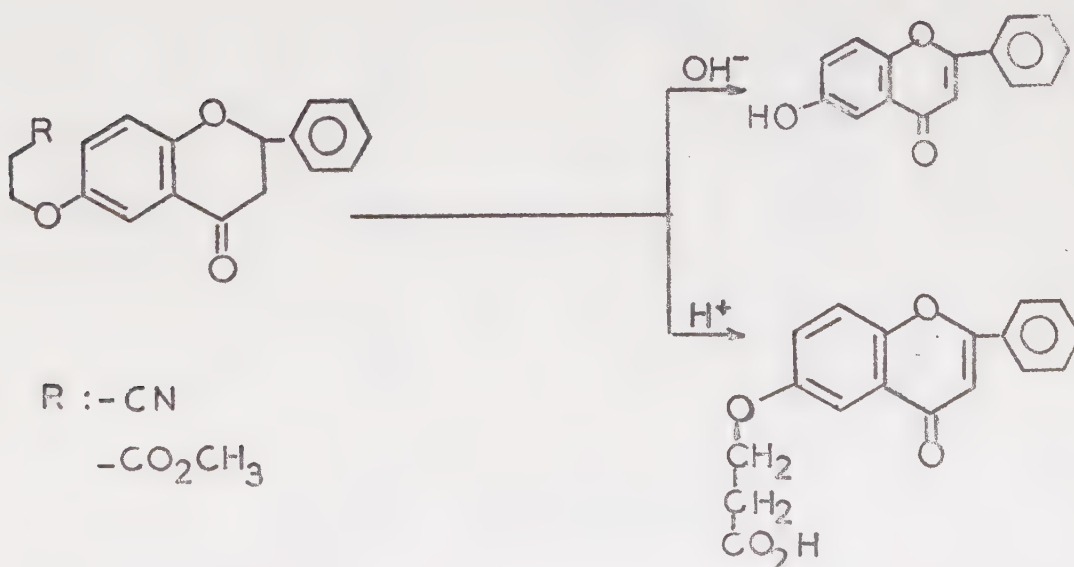


Malgré plusieurs tentatives, les résultats restent négatifs et le produit de départ inchangé a été récupéré. De la même façon, l'emploi du β bromopropionate de méthyle n'a pas abouti au produit attendu. Par contre, l'acrylate de méthyle employé dans les conditions de cyanoéthylation fournit un mélange d'hydroxy-6 flavone et de β (flavonoxy-6) propionate de méthyle.



Le spectre I.R. de l'ester montre la vibration CO à 1730 cm^{-1} , les vibrations C-O-C étant visibles à 1200 cm^{-1} et à 1177 cm^{-1} tandis que la bande correspondant au carbonyle du noyau pyrone est toujours à 1640 cm^{-1} . Le spectre de R.M.N. (CDCl_3) montre la présence du proton hétérocyclique à 406 Hz ; les protons méthyliques de l'ester donnent un singulet à 225 Hz tandis que les deux triplets, de constante de couplage 6 Hz, centrés à 260 Hz et à 170 Hz sont dûs respectivement aux protons méthyléniques en α et β de l'oxygène.

L'acide β (flavonoxy-6) propionique est obtenu par hydrolyse acide du nitrile ou de l'ester méthylique correspondant ; l'hydrolyse basique se révélant négative et donnant une dégradation du nitrile (ou de l'ester) en hydroxy-6 flavone.



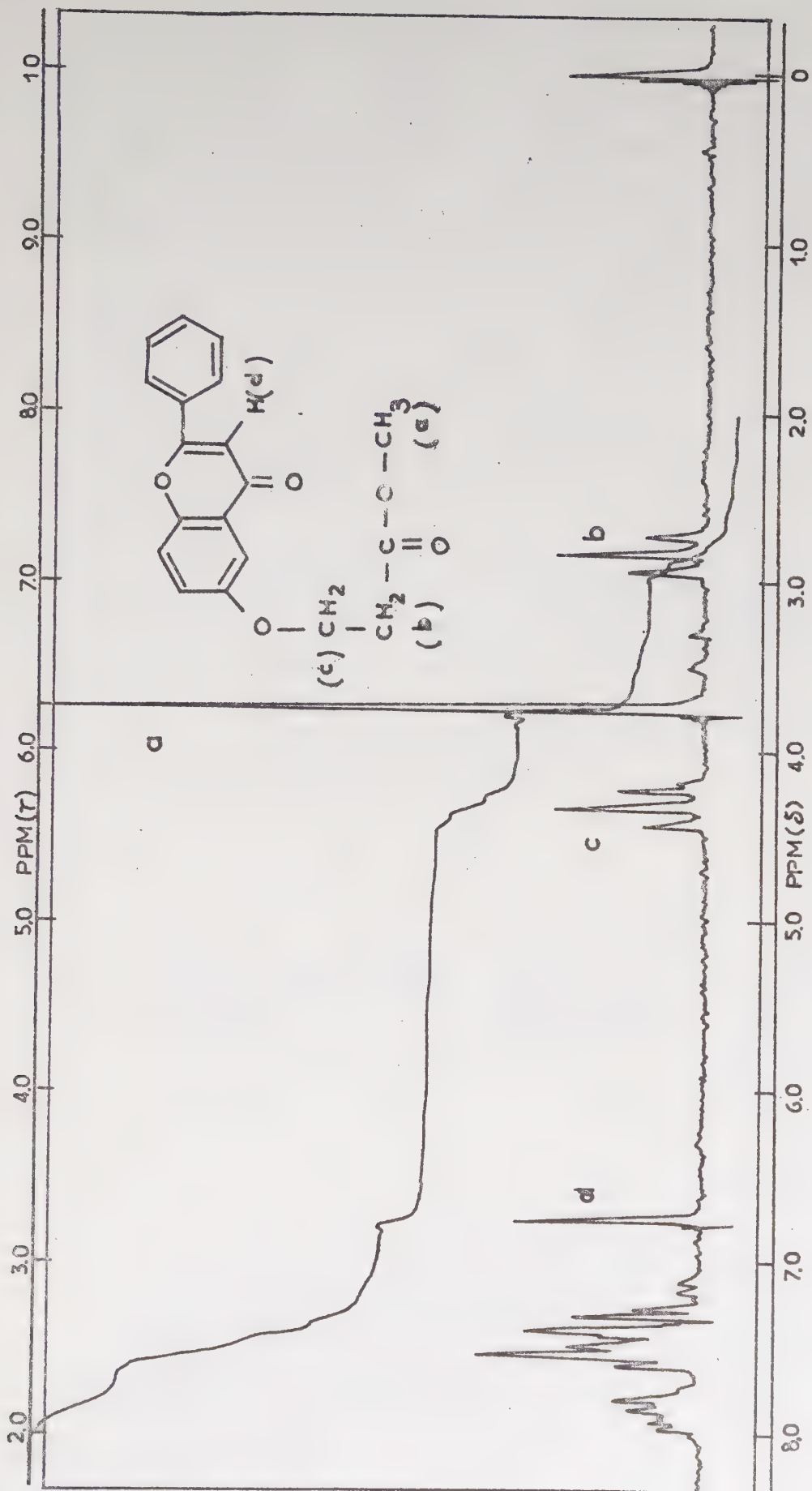
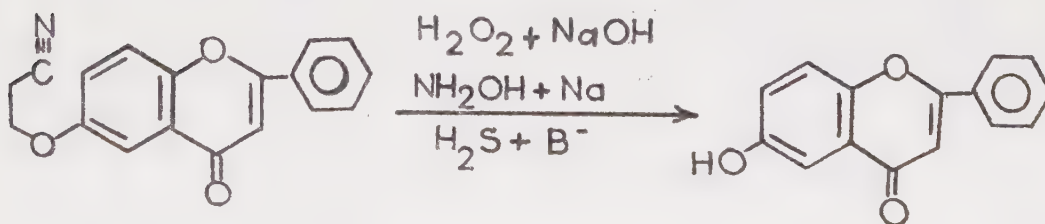


Fig . 5

L'hydrolyse acide est effectuée sans difficulté par l'acide chlorhydrique concentré en milieu homogénéisé par addition d'acide acétique avec un rendement de 95 %. Le spectre I.R. présente la vibration CO du groupement acide à 1725 cm^{-1} . Les vibrations OH sont situées à 910 et 1190 cm^{-1} et un groupe important de bandes est visible entre 2850 et 3075 cm^{-1} . Si l'hydrolyse du β (flavonoxy-6) propionitrile se fait facilement en milieu acide, lorsqu'on effectue la réaction en milieu basique, on observe une dégradation totale du nitrile en hydroxy-6 flavone. Cette instabilité au niveau de la liaison éther, sans doute due à une réaction rétro-MICHAEL, s'est manifestée lors des essais de transformation du nitrile précédent

- a) soit en amide par une solution alcaline d'eau oxygénée
- b) soit en amidoxime par l'action de l'hydroxylamine
- c) soit en thioamide par l'hydrogène sulfuré en présence de soude aqueuse, d'ammoniaque ou de triéthylamine.

Dans toutes ces réactions, nous avons recueilli l'hydroxy-6 flavone de départ.



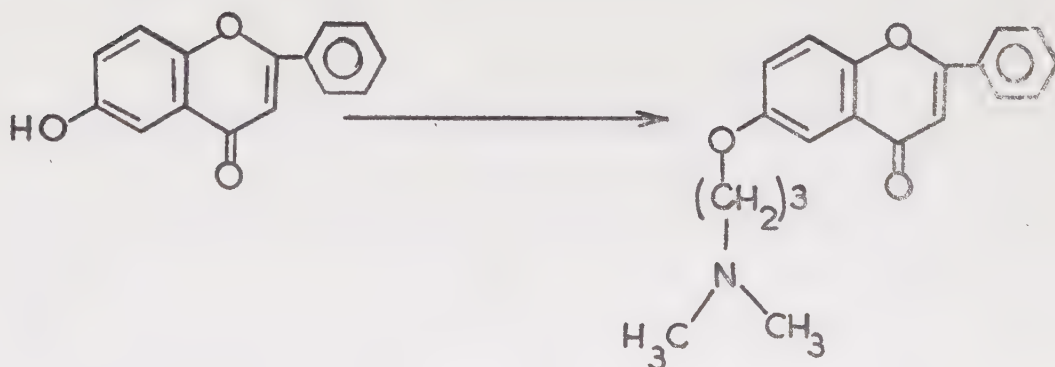
L'échec de toutes ces tentatives de préparation de produits intermédiaires, la fragilité et la difficulté d'obtention du nitrile nous font remettre cette étude pour aborder certaines réactions de substitution au niveau de l'hydroxyle phénolique.

C - REACTION DE SUBSTITUTION.

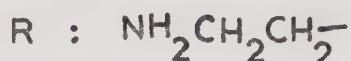
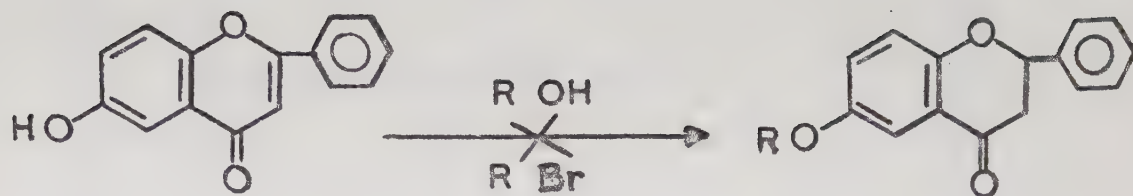
Les résultats de la réaction de cyanoéthylation montrent que l'hydroxy-6 flavone présente une certaine réactivité au niveau de l'hydroxyle phénolique. Cette réactivité nous a permis de réaliser des réactions de substitution conduisant à des composés flavoniques ayant une chaîne latérale à azote substitué.

a) Réaction d'aminoalcoylation.

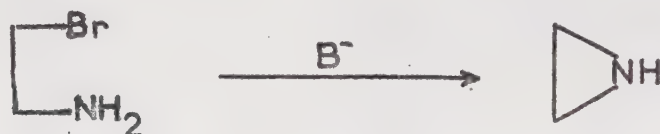
Si le N-diméthylaminoéthanol en présence de l'acide para-toluène sulfonique ou de chlorhydrate de pyridine laisse l'hydroxy-6 flavone inchangée, l'action du chlorure de γ . N diméthylaminopropyle (sous forme de chlorhydrate) sur le sel de sodium de l'hydroxy-6 flavone dans le dioxanne conduit au dérivé attendu.



Il nous a paru intéressant d'obtenir un dérivé analogue mais avec une fonction amine primaire en bout de chaîne afin d'aboutir à un reste guanidine. Malheureusement, la préparation d'une telle amine n'a pas eu de résultat positif.



Ces échecs sont dûs sans doute à la formation de l'éthylèneimine au sein de la réaction. En effet nous avons opéré la condensation en milieu basique. La β bromoéthylamine se cyclise facilement avec élimination de HBr (62) dans de telles conditions.



b) Condensation avec le bromoacétate d'éthyle.

Alors que le β bromopropionate de méthyle ne réagit pas avec l'hydroxy-6 flavone, celle-ci se condense facilement avec le bromoacétate d'éthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium pour donner le α -(flavonoxy-6)acétate d'éthyle.

Le spectre I.R. montre la vibration CO de l'ester 1748 cm^{-1} ; les vibrations C-O-C étant visibles à 1190 et 1210 cm^{-1} . Le spectre de R.M.N. présente un triplet dû aux trois protons méthyliques à 79 Hz ; le quartet à 258 Hz étant attribué aux deux protons méthyléniques de

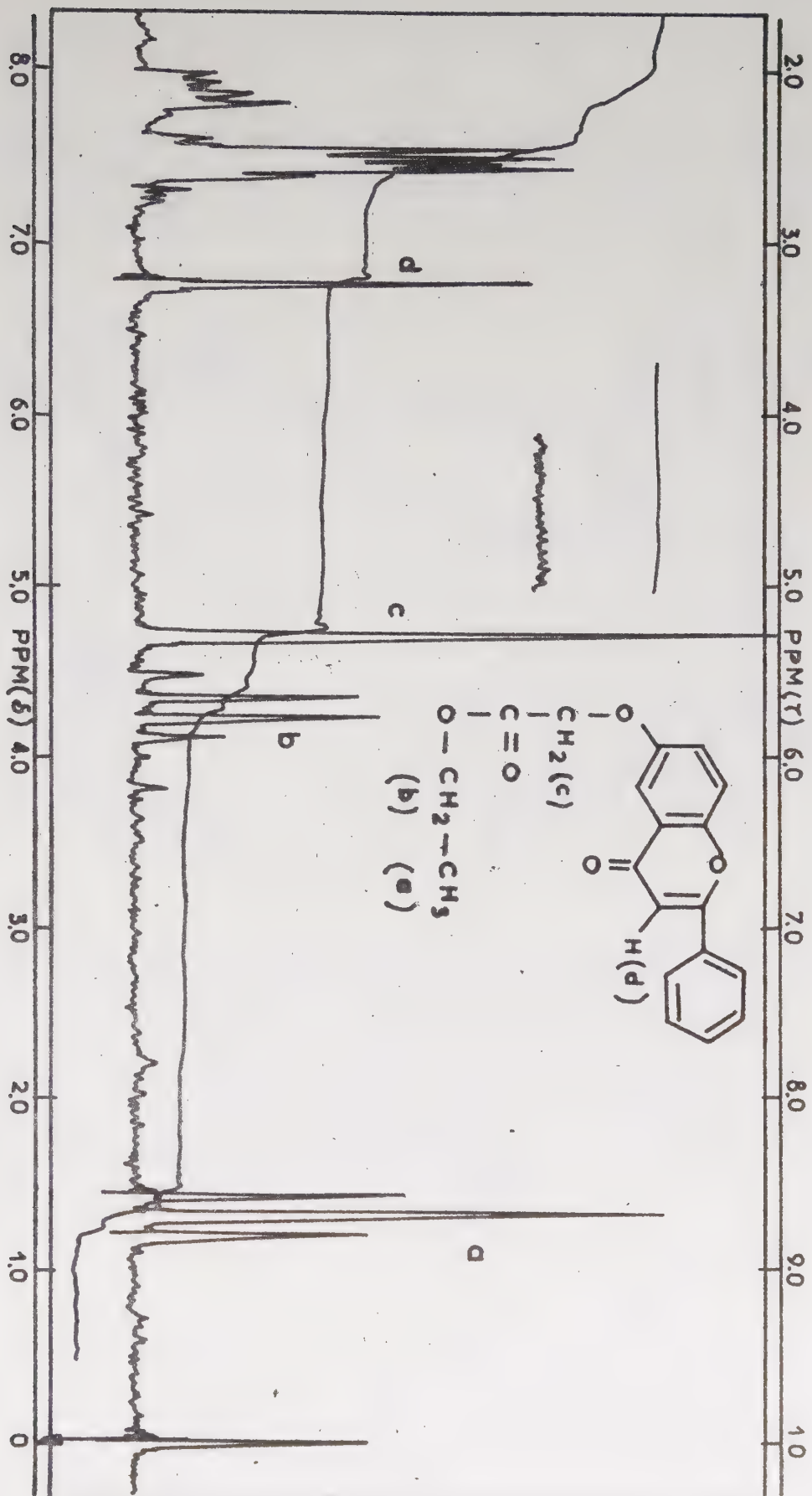
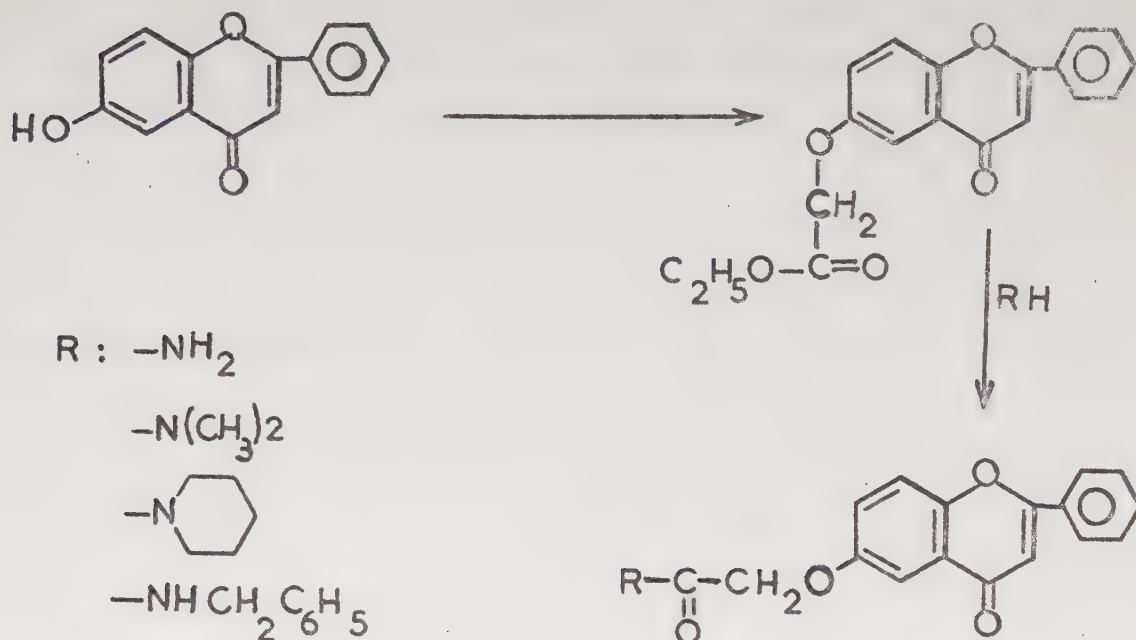


Fig. 6

l'ester tandis que ceux en α de l'oxygène donnent un singulet à 282 Hz. Le proton hétérocycle donne toujours un singulet à 406 Hz (Fig. 5).



Contrairement à son homologue supérieur, le β (flavonoxy-6) propionate de méthyle, obtenu par cyanoéthylation ; le α (flavonoxy-6)acétate d'éthyle est stable en milieu basique. Cette propriété nous a permis d'obtenir à partir de l'ester des amides correspondants par chauffage en milieu alcoolique en présence d'amines : ammoniacque, diméthylamine, pipéridine, benzylamine.

Conclusion :

En résumé, la première partie de notre exposé est consacrée à la synthèse de l'hydroxy-6 flavone. Si les réactions de KOSTANECKI - ROBINSON et de CLAISEN - VENKATARAMAN nous permettent d'obtenir l'hydroxyflavone, la condensation de l'hydroquinone avec l'acide phénylpropionique nous a conduit à l'isomère hydroxy-6 phényl-4 coumarine.

Dans la deuxième partie, l'étude des réactions de Mannich, de cyanoéthylation et de substitution appliquées à l'hydroxy-6 flavone nous a permis l'obtention de composés flavoniques nouveaux dont les propriétés pharmacologiques sont en cours d'études. A travers ces réactions baso-catalysées, il ressort que l'hydroxy-6 flavone présente une réactivité commune à la plupart des composés phénoliques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires sur l'appareil du Dr. TOTTOLI et n'ont pas été corrigés.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur spectrographe Beckmann I.R.4 en pastilles de KBr (2 mg de produit pour 200 mg de KBr).

Les spectres U.V. ont été effectués dans l'alcool 95 % comme solvant sur l'appareil UNICAM SP. 800.

Les spectres de RMN ont été obtenus au moyen d'un appareil Varian A60, le deutérochloroforme a été utilisé comme solvant et le T.M.S. comme référence interne. Le diméthylsulfoxyde a été employé dans les cas de faible solubilité de certains produits. Les glissements chimiques sont donnés en Hz.

Les spectres de masse ont été effectués sur spectrographe de masse C.E.C. 21.110 c par introduction directe à 200°C sous 70 eV.

Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyses du CNRS à l'E.N.S.C.M.

Nous remercions ces différents services pour leur aide précieuse.

1° PARTIE

A - SYNTHÈSE DE L'HYDROXY-6 FLAVANONE ET DE LA DIHYDROXY-2,5 CHALCONE.

Dihydroxy-2,5 acétophénone (23)

Un mélange de 50 g (0,25 m) de diacétate d'hydroquinone (24) et de 116 g (0,87 m) de chlorure d'aluminium anhydre, finement réduit en poudre dans un mortier, est placé dans un bécher d'un litre et porté dans un bain d'huile à 120-130°C pendant une heure. Le mélange pâteux est refroidi à la température ambiante et l'excès de chlorure d'aluminium est décomposé par la glace et l'acide chlorhydrique concentré (25 ml). Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau et remis en solution en agitant dans 300 ml de méthanol chlorhydrique 5 % (25). La solution refroidie laisse déposer des cristaux jaunes-verts de dihydroxy-2,5 acétophénone. Les eaux-mères traitées avec de la glace permettent de recueillir une seconde fraction de ce produit.

Rendement : 80 %

F° : 202-204°C ; Litt. : 204°C (25)

A 1 - DIHYDROXY-2,5 CHALCONE ET HYDROXY-6 FLAVANONE

- 3 g de dihydroxy-2,5 acétophénone, 100 ml d'éthanol 95 %, 2,3 g de benzaldéhyde fraîchement distillé sont refroidis à -5°C. On y ajoute goutte à goutte et en agitant 20 ml d'une solution de potasse aqueuse à 40 %. Le mélange laissé 4 jours à température ambiante, est traité avec de la glace et de l'acide chlorhydrique 6N.

Le précipité jaune amorphe obtenu est filtré, lavé à l'eau froide et séché (A).

Le solide (A) est redissous dans du chloroforme anhydre ; l'insoluble filtré et recristallisé dans l'éthanol, laisse déposer des cristaux d'hydroxy-6 flavanone.

Rendement : 18 %.

F° : 220-221°C ; Litt. : 220°C (4)

Analyse $C_{15}H_{10}O_3$	C	H	O
Calc. : %	75,00	5,00	20,00
Tr.	74,95	5,05	20,00

On évapore le chloroforme et le résidu est chromatographié sur gel de silice. Les premières fractions donnent des cristaux rouges de dihydroxy-2,5 chalcone.

Rendement : 27 %

F° : 176-178°C ; Litt. : 173°C (4)

Analyse $C_{15}H_{12}O_3$	C	H	O
Calc. %	75,00	5,00	20,00
Tr.	74,35	4,86	20,10

Une deuxième chromatographie des dernières fractions permet d'isoler une petite quantité d'aiguilles jaunes d'hydroxy-6 benzyldène-3 flavanone.

F° : 214-215°C ; Litt. : 215°C (4)

Analyse $C_{22}H_{14}O_3$	C	H	N
Calc. %	80,48	4,82	14,37
Tr.	80,16	4,85	14,60

A 2 - REACTION DE FRIEDEL ET CRAFTS

Dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un agitateur, on introduit 20 g de p.diméthoxybenzène, 24 g de chlorure de cinnamoyle et 100 ml de nitrobenzène. On ajoute par petites fractions 19,4 g de chlorure d'aluminium anhydre et on chauffe à 80°C pendant trois heures et on laisse refroidir. L'excès de chlorure d'aluminium est décomposé avec de la glace et de l'acide chlorhydrique concentré. Après l'entraînement à la vapeur du nitrobenzène, le résidu est extrait à l'éther. L'extrait est lavé à la soude 5 % puis à l'eau, séché sur sulfate de sodium. L'évaporation de l'éther laisse un résidu huileux qu'on chromatographie sur colonne de gel de silice. Les premières fractions donnent des cristaux de cinnamate de p.méthoxyphényle; les autres fractions restent incristallisables.

F° : 138-140°C.

Analyse $C_{16}H_{14}O_3$

	C	H	O
Calc. %	85,72	6,25	8,04
Tr.	85,07	6,50	8,16

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (ester)

Spectre U.V. : λ_m : 255 nm Log ϵ : 3.95

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : Fig. 1.

- singulet à 226 Hz (CH_3)
- doublet à 395 Hz (CH en α du carbonyle)
- doublet à 471 Hz (CH en α du phényle)
- multiplet à 445 Hz (protons aromatiques).

Spectre de masse : pic moléculaire M : 254

Pics importants : (m/e 151, 136, 123)

L'hydrolyse basique que l'ester par la soude méthanolique permet d'isoler l'acide cinnamique F : 133-135°C.

B - SYNTHESE DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

B 1 - REACTION DE ROBINSON - KOSTANECKI

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on introduit 4 g de dihydroxy-2,5 acétophénone, 35 g d'anhydride benzoïque et 7 g de benzoate de sodium. Le mélange finement pulvérisé est chauffé progressivement jusqu'à 180-190°C et on maintient cette température pendant 6 heures. On laisse refroidir vers 80°C et on ajoute 150 ml d'éthanol. Après 2 heures de reflux, on introduit 30 g de potasse dissous dans 40 ml d'eau et on fait bouillir 30 minutes.

On évapore l'alcool sous pression réduite et le résidu est jeté sur 800 g d'eau et on précipite l'hydroxy-flavone par un courant de gaz carbonique (ou mieux par de la neige carbonique). Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Recristallisé dans l'éthanol 95 % puis dans l'acétate d'éthyle, il donne des aiguilles beiges d'hydroxy-6 flavone.

Rendement : 18 à 23 %

F° : 232-234°C. ; Litt. ; 234°C (11).

Analyse $C_{15}H_{10}O_3$	C	H	O
Calc. %	75,05	4,20	20,16
Tr.	75,07	4,23	19,98

Spectre I.R. : 1639 cm^{-1} (carbonyle) ; 3250 cm^{-1} (O-H)

Spectre U.V. :	λ_m : 273 nm	Log ϵ :	4.31
	λ_m : 305 nm	Log ϵ :	4.13

Spectre de R.M.N. (DMSD₆) : (Fig. 2)

- singulet à 418 Hz (proton hétérocycle)
 - bande aplatie à 610 Hz (OH)
 - multiplet des protons aromatiques à 457 et à 485 Hz.
- Spectre de masse : pic moléculaire M : 238
pics importants : m/e (210, 137, 109).

L'acétoxy-6 flavone est obtenu par l'action de l'anhydride acétique en présence de pyridine.

F° : 158-159°C ; Litt. : 159°C (11)

Analyse C ₁₇ H ₁₂ O ₄	C	H	O
Calc. %	72,90	4,28	22,82
Tr.	72,62	4,24	22,93

Spectre I.R. : 1760 cm⁻¹ (ester) ; 1650 cm⁻¹ (CO pyrone)

Spectre U.V. : λ_m : 225 Log ϵ : 4.31
 λ_m : 298 Log ϵ : 4.36

Spectre de R.M.N. : (CDCl₃)

- singulet à 142 Hz (CH₃)
- singulet à 416 Hz (proton hétérocycle).

B 2 - REACTION DE CLAISEN - Réarrangement de BAKER-VENKATARAMAN

Dibenzoyloxy-2,5 acétophénone

30 g de dihydroxy-2,5 acétophénone, 600 ml de pyridine et 60 g de chlorure de benzoyle fraîchement distillé sont chauffés à 95°C pendant 15 minutes. Le mélange versé dans un litre d'eau, est agité avec 50 ml d'acide chlorhydrique 50 %. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis au méthanol froid. Recristallisé dans le méthanol ; il donne des cristaux blancs.

Rendement : 91 %

F° : 112 - 114°C ; Litt. : 113°C (26)

Hydroxy-2 benzoyloxy-5 dibenzoylméthane

10 g de dibenzoyloxy-2,5 acétophénone 150 ml de toluène anhydre et 15 g de carbonate de potassium sont agités à 100°C pendant 5 heures. Il se forme au bout d'une heure un précipité jaune, le solide est essoré à chaud, lavé au benzène chaud et séché. On le remet ensuite à l'agitation dans l'eau froide légèrement acidifiée par l'acide chlorhydrique. L'insoluble est filtré, lavé à l'eau et séché. La recristallisation dans un mélange benzène-méthanol fournit des aiguilles jaune brillant.

Rendement : 80 %

F° : 199-200°C.

Hydroxy-6 flavone

a) cyclisation par l'acide acétique

4 g de hydroxy-2 benzoyloxy-5 dibenzoylméthane, 40 ml d'acide acétique et 8 g d'acétate de sodium sont mis à reflux pendant 6 heures. Le mélange est versé sur de la glace et le précipité formé est filtré et lavé à l'eau. Remis dans 75 ml de potasse méthanolique (5 %) il est porté à reflux pendant 2 heures. Refroidi et traité par de la glace et de l'acide chlorhydrique dilué, le mélange conduit à un précipité d'hydroxy-6 flavone qui est essoré puis lavé à l'eau. Par recristallisation dans l'éthanol dilué, on obtient des aiguilles jaune pale. L'extraction du filtrat à l'acétate d'éthyle permet l'obtention d'une petite quantité de produit.

Rendement : 58 % à partir de la dihydroxy-2,5 acétophénone. Les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles du produit préparé par la réaction de KOSTANECKI-ROBINSON.

b) Cyclisation par l'acide sulfurique.

5 g d'hydroxy-2 benzoyloxy-5 dibenzoylméthane sont dissous dans 25 ml d'acide sulfurique concentré. La solution est laissée au repos une nuit et versée dans de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol dilué.

Condensation de l'hydroquinone et l'acide malonique

2,2 g d'hydroquinone, 1,04 g d'acide malonique et 5 ml d'acide trifluoroacétique sont portés à reflux pendant 18 heures. On ajoute 20 ml d'eau et la solution est refroidie. L'extraction de la solution, neutralisée par du bicarbonate de sodium, par l'acétate d'éthyle conduit à l'hydroquinone de départ.

Condensation de l'hydroquinone et l'acide polyphosphorique

L'acide polyphosphorique est préparé de la façon suivante : un mélange de 40 g d'anhydride phosphorique et de 25 ml d'acide orthophosphorique est agité dans un bain d'eau pendant 30 minutes à l'abri de toute humidité. L'acide polyphosphorique est laissé ensuite à la température ambiante 12 heures avant l'utilisation.

Un mélange de 2,2 g d'hydroquinone et 3 g d'acide phénylpropiolique finement réduit en poudre, est ajouté sous agitation à 50 g d'acide polyphosphorique préalablement chauffé à 70°C. La solution devenue verte foncée est portée en 20 minutes à 90°C. On laisse le mélange au repos pendant 2 heures et on verse sur de la glace. Un précipité floconneux formé est essoré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium 5 % puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Par recristallisation dans l'éthanol dilué, des cristaux jaunes d'hydroxy-6 phényl-4 coumarine se déposent. Le rendement de la réaction dépend essentiellement des conditions expérimentales. Le meilleur résultat est obtenu avec un mélange de 16 g de P_2O_5 et 23 ml d'acide o.phosphorique ($d = 1,71$). La condensation peut se faire avec 15 ml d'acide sulfurique concentré et 15 ml d'acide O;phosphorique à température ambiante. Le traitement est le même que précédemment.

Rendement : 55 %

F° : 243-245 ; Litt. : 242-243 (27)

Analyse $C_{15}H_{10}O_3$	C	H	O
Calc. %	75,05	4,20	20,16
Tr.	74,93	4,28	20,68

Spectre I.R. : 1675 cm^{-1} (carbonyle)

Spectre U.V. : λ_m : 284 nm Log ϵ : 4.11

Spectre de masse : pic moléculaire M : 238

Pics importants : (m/e 210, 137, 109).

L'acétoxy-6 phényl-4 coumarine est obtenu par action de l'anhydride acétique en présence de pyridine.

F° : 154-155°C

Analyse $C_{17}H_{12}O_4$	C	H	O
Calc. %	72,90	4,28	22,82
Tr.	72,97	4,38	22,79

Spectre I.R. : 1743 cm^{-1} (acétate) ; 1710 cm^{-1} (CO)

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$)

- singulet à 136 Hz (CH_3)
- singulet à 386 Hz (proton hétérocyclique)
- multiplet à 434 - 452 Hz (protons aromatiques).

2° PARTIE

A - REACTION DE MANNICH SUR L'HYDROXY-6 FLAVONE

Le mode opératoire est sensiblement le même pour toutes les bases de MANNICH synthétisées.

1,2 g d'hydroxy-6flavone est dissous dans 60 ml de dioxanne. On y ajoute 3 g d'une solution d'aldéhyde formique et 3 g d'amine libre. Le mélange est porté au reflux pendant 6 heures. On arrête le chauffage et on rajoute 2 g d'amine, 3 g de paraformaldéhyde et une goutte d'acide chlorhydrique concentré. La durée de réaction est déterminée par chromatographie en couche mince.

La réaction terminée, on évapore le dioxanne et l'huile obtenue est dissoute dans 50 ml d'acide chlorhydrique 20 %. La solution filtrée, le filtrat est rendu basique par addition d'ammoniaque concentrée et le précipité est extrait au dichlorométhane. L'extrait organique est lavé abondamment à l'eau, séché sur sulfate de sodium et le solvant chassé sous vide. Le résidu huileux cristallise à froid. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient des cristaux de base libre sous forme d'aiguilles.

Morpholinométhyl-5 hydroxy-6 flavone.

P° : 189-190°C Picrate : P° = 237°C

Rendement : 47 %.

Analyse $C_{20}H_{19}NO_4$	C	H	N	O
Calc. %	71,20	5,64	4,16	18,00
Tr.	70,87	5,72	4,20	18,00

Spectre I.R. : 1650 cm^{-1} $\checkmark(\text{C=O})$; 1117 cm^{-1} $\checkmark(\text{C-N})$

Spectre U.V. λ_m : 280 nm Log ϵ : 4,26

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) (Fig. 3).

Pipéridinométhyl-5 hydroxy-6 flavone.

Rendement : 80 %

Picrate : F = 220-221°C

F° : 180-181°C

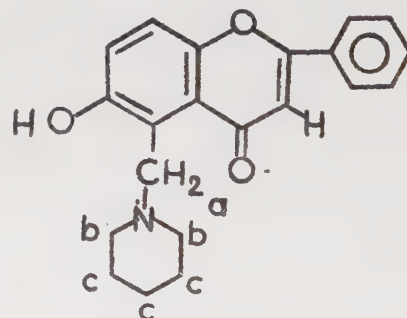
Analyse $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

	C	H	N
Calc. %	75,22	6,26	4,18
Tr.	74,78	6,29	4,17

Spectre I.R. : 1650 cm^{-1} $\checkmark(\text{C=O})$; 1111 cm^{-1} $\checkmark(\text{C-N})$

Spectre de R.M.N. (CDCl_3)

- singulet à 400 Hz (proton hétérocycle)
- singulet à 283 Hz (protons a)
- singulet à 665 Hz (OH)
- massif centré à 157 Hz (protons b)
- massif centré à 95 Hz (protons c)



Spectre de masse : pic moléculaire 335

Pics importants : (m/e 252, 150, 98, 84)

Pyrrolidinométhyl-5 hydroxy-6 flavone

F° : 140-142°C

Rendement : 83 %

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

	C	H	N
Calc. %	74,76	5,92	4,36
Tr.	74,77	6,03	4,37

Spectre I.R. : 1635 cm^{-1} $\checkmark$ (C=O)
 1120 cm^{-1} $\checkmark$ (C-N)

Spectre U.V. $\lambda_m = 280\text{ nm}$ $\text{Log}\epsilon : 4,38$

Ethanolaminométhyl-5 hydroxy-6 flavone

F = $123-124^\circ\text{C}$ Picrate : F = 220°C

Rendement : 60 %

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	C	H	N
Calc. %	69,50	5,40	4,50
Tr.	69,47	5,32	4,05

Spectre I.R. : 1650 cm^{-1} $\checkmark$ (C=O)
 1127 cm^{-1} $\checkmark$ (C-N)

Spectre U.V. : $\lambda_m : 280\text{ nm}$ $\text{Log}\epsilon : 4,41$

Spectre de R.M.N. : CH_2 (C_5) : 294 Hz
 CH_2 (OH) : 176 Hz
 CH_2 (NH) : 226 Hz
 CH (C_3) : 400 Hz

Fornyl-5 hydroxy-6 flavone

a) à partir de l'hydroxy-6 flavone :

4,76 g d'hydroxy-6 flavone, 9 g d'hexaméthylène tétramine et 75 ml d'acide acétique sont mis à reflux pendant 3 heures. On y ajoute alors 30 ml d'acide chlorhydrique 50 % et on maintient le chauffage encore 5 minutes. Le mélange est jeté sur de la glace et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau. Par recristallisation dans l'acide acétique 60 %, on obtient des aiguilles fines de fornyl-5 hydroxy-6 flavone.

F = $220-221^\circ\text{C}$; Litt. (35b)

Rendement : 21 %

Analyse	$C_{16}H_{10}O_4$	C	H	O
Calc.	%	72,18	3,77	24,05
Tr.		72,06	3,76	24,12

b) à partir de la base de MANNICH

200 mg de pipéridinométhyl-5 hydroxy-6 flavone, 500 mg d'hexanéthylènetétramine et 20 ml d'acide acétique sont portés à reflux pendant 1 heure. L'isolement et la purification du produit de réaction se fait comme précédemment. Le produit est identique au formyl-5 hydroxy-6 flavone préparé par la réaction de DUFF à partir de l'hydroxy-6 flavone.

Acétoxyméthyl-5 acétoxy-6 flavone

a) à partir de la formyl-5 hydroxy-6 flavone

100 mg de la formyl-5 hydroxy-6 flavone sont mis à reflux pendant 2 heures avec 10 ml d'anhydride acétique et 2 ml de pyridine. Le mélange est versé sur de la glace et laissé au repos une nuit. Le précipité est isolé, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange d'éthanol-acétate d'éthyle (1:1)

F = 192-193°C

Analyse	$C_{20}H_{16}O_6$	C	H	O
Calc.	%	68,20	4,55	27,25
Tr.		68,12	4,59	27,29

b) à partir de la base de MANNICH

100 mg de pipéridinométhyl-5 hydroxy-6 flavone, 200 mg d'acétate de sodium et 10 ml d'acide acétique sont portés à reflux pendant 2 heures. Le produit obtenu présente des caractéristiques du diacétate préparé précédemment.

F = 192-193°C

B - REACTION DE CYANOETHYLATION DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

Divers essais dans le benzène, dioxanne, alcool-
t-butylique, diméthylformamide avec des catalyseurs tels que
le sodium ou la soude n'ont pas conduit au dérivé cyanoéthylé,
le produit isolé n'est autre que le produit de départ. La
seule réaction ayant eu un résultat positif a été effectuée
selon le mode opératoire suivant :

A 900 mg d'hydroxy-6 flavone, dissout dans 30 ml
de dioxanne on ajoute 20 ml de nitrile acrylique fraîchement
distillé (sur hydroquinone) et 0,5 ml de Triton B. Le mélange
est porté à reflux trois jours. On arrête le chauffage et on
dilue le mélange réactionnel avec de l'eau légèrement acidi-
fiée. L'addition d'acétate d'éthyle provoque la précipitation
du polyacrylonitrile qu'on filtre. Le filtrat est ensuite
extrait à l'acétate d'éthyle ; l'extrait est lavé à l'acide
chlorhydrique dilué (5 %) puis à l'eau jusqu'à neutralité,
séché sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Le résidu
solide est chromatographié sur gel de silice. Par recrystal-
lisation fractionnée dans de l'éthanol dilué on isole 520 mg
de dérivé O.cyanoéthylé et 300 mg de produit de départ.

Rendement : 71 %

P : 177-178°C

Analyse $C_{18}H_{13}NO_3$

	C	N
Calc. %	74,22	4,81
Tr.	73,97	4,61

Spectre I.R. : 2260 cm^{-1} $\sqrt{(\text{CN})}$
 $1255 ; 1080 ; 1050\text{ cm}^{-1}$ $\sqrt{(\text{C-O-C})}$

Spectre U.V. : λ_m 302 Log ϵ : 4.27
 λ_m 267 Log ϵ 4.36

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) Fig. 4

- singulet à 408 Hz (proton hétérocyclique)
- triplet à 258 Hz (protons en α de l'oxygène)
- triplet à 173 Hz (protons en α du CN)

Spectre de masse : pic moléculaire M : 291

Pics importants (m/e 238, 210, 137, 109)

Essais avec le β bromopropionitrile

A 1 g d'hydroxy-6 flavone, 100 ml d'acétone anhydre et 3 g de carbonate de potassium, on ajoute 1 g de β bromopropionitrile (44). Le mélange est porté au léger reflux sous agitation pendant 12 heures, au cours desquelles aucune évolution n'a eu lieu. On filtre le mélange et on rince le carbonate avec un peu d'acétone. L'évaporation du solvant laisse un résidu solide qui n'est autre que l'hydroxy-6 flavone.

D'autres tentatives de réaction effectuées en présence de soude ou de potasse dans l'éthanol ou le diméthylformamide ont également échoué. De la même façon, l'emploi du β bromopropionate de méthyle à la place du β bromopropionitrile n'a changé en rien le produit de départ.

Action de l'acrylate de méthyle.

1,5 g d'hydroxy-6 flavone, 20 ml d'acrylate de méthyle et 1 ml de Triton B sont portés à reflux pendant 48 H. On chasse l'excès de réactif sous pression réduite et l'huile résiduelle est reprise par l'acétate d'éthyle qu'on lave abondamment à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Une chromatographie de l'huile obtenue donne 1 g de β (flavonoxy-6) propionate de méthyle et 250 mg de produit de départ.

Rendement : 56 %

F : 146-147°C.

Analyse $C_{19}H_{16}O_5$	C	H	O
Calc. %	70,40	4,94	24,66
Tr.	70,72	4,97	24,40

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} ✓ (C=O de l'ester)
1200 et 1177 cm^{-1} ✓ (C-O-C)

Spectre de R.M.N. : (CDCl₃) Fig. 5

à 225 Hz. : singulet des protons méthyliques

260 Hz : triplet des protons méthyléniques en α de l'oxygène

170 Hz : triplet des protons méthyléniques en α du carbonyle.

Hydrolyse du β (flavonoxy-6) propionitrile

Un mélange non homogène de 200 mg de β (flavonoxy-6) propionitrile, 9 ml d'acide chlorhydrique et 1 ml d'eau est chauffé à 80°C sous bonne agitation. L'addition de 2 ml d'acide acétique glacial rend le milieu homogène et au bout de 15 minutes, il apparaît un précipité blanc. Le chauffage est poursuivi pendant 2 heures. On refroidit le mélange et on y ajoute 50 ml d'eau glacée. L'acide β (flavonoxy-6) propionique est essoré et lavé abondamment à l'eau. Recristallisé dans l'éthanol dilué, il se dépose sous forme d'aiguilles blanches. (200 mg).

Rendement : 95 %

F : 215-217°C.

Analyse $C_{18}H_{14}O_5$	C	H	O
Calc. %	69,67	4,52	25,80
Tr.	69,29	4,73	25,36

Spectre I.R. : 1725 cm^{-1} (CO de l'acide)
3400, 2850, 3075 cm^{-1} (OH de l'acide.

Spectre U.V. λ_m : 304 nm Log ε : 4,11
270 nm Log ε : 1,25

L'hydrolyse basique du nitrile précédent par une solution de soude alcoolique 10 % à reflux pendant 30 minutes conduit à un produit identifié comme l'hydroxy-6 flavone.

Essais d'obtention d' β (flavonoxy-6)propionamide.

300 mg de β (flavonoxy-6)propionitrile dissous dans 50 ml d'éthanol 2 ml de soude aqueuse à 10 % et 5 ml d'eau oxygénée à 6 % sont maintenus à 40-50°C pendant 12 heures. On neutralise le mélange par de l'acide sulfurique 5 % et on chasse l'éthanol sous vide. Le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. L'évaporation du solvant laisse un solide qui recristallisé dans de l'éthanol dilué donne des aiguilles d'hydroxy-6 flavone.

Essai d'obtention de β (flavonoxy-6)propiothioamide

Dans 1 g de β (flavonoxy-6)propionitrile dissous dans 50 ml d'éthanol, 5 ml de triéthylamine et 5 ml de pyridine, refroidis dans un bain de glace, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pendant 3 heures. On laisse reposer une nuit et l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est jeté dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. Après un lavage à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau, l'éther est évaporé et on retrouve le nitrile de départ.

Un deuxième essai a été effectué selon le mode opératoire de D.J. BROWN (46) : à 1,5 g de nitrile dissous dans 50 ml d'éthanol on ajoute 0,8 g de soude dans 6 ml d'eau. Le mélange, refroidi dans un bain de glace, est saturé avec un courant d'hydrogène sulfuré. On porte ensuite le mélange, en fermé dans une bouteille métallique hermétique, à 100°C pendant une heure. On laisse refroidir. L'éthanol est évaporé sous pression réduite ; le résidu est repris par l'éther et lavé à l'eau. On chasse le solvant ce qui permet de recueillir l'hydroxy-6 flavone.

Essai d'obtention de β (flavonoxy-6)propionamidoxime.

600 mg de β (flavonoxy-6)propionitrile est dissous dans 30 ml d'éthanol. On y ajoute 100 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine, 2 ml d'eau et 150 mg de carbonate de sodium. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Le traitement de ce mélange conduit à l'hydroxy-6 flavone.

. Une deuxième tentative effectuée en présence de sodium et de chlorhydrate d'hydroxylamine a donné le même résultat.

C - REACTIONS DE SUBSTITUTION DE L'HYDROXY-6 FLAVONE

Action du N-diméthylaminoéthanol.

590 mg d'hydroxy-6 flavone sont dissous dans 70 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute 2 g de N-diméthylaminoéthanol et 2 g de chlorhydrate de pyridine et on porte à reflux. La réaction, suivie par chromatographie en couche mince, ne montre aucune modification du produit de départ même après 24 heures de reflux.

La même réaction essayée en milieu benzénique en présence de l'acide paratoluènesulfonique a également échoué.

Action du chlorhydrate de chlorure de γ N-diméthylaminopropyle.

A 25 ml de méthanol contenant 100 mg de sodium, on ajoute 500 mg d'hydroxy-6 flavone. On évapore le méthanol et on le remplace par 50 ml de dioxanne anhydre. A cette solution on ajoute sous bonne agitation 500 mg de chlorhydrate de chlorure de γ N-diméthylaminopropyle et on porte à reflux pendant 4 heures. La solution vire du rouge au beige et il se forme un précipité cotonneux. On chasse le dioxanne sous pression réduite et le résidu huileux est dissous dans 30 ml d'acide chlorhydrique à 20 %. On précipite la base formée par addition d'ammoniaque concentrée et on l'extrait au dichlorométhane. L'extrait organique est lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui cristallise à froid. Recristallisé dans l'éther de pétrole, la γ (N-diméthylaminopropyloxy-6)flavone se dépose sous forme d'aiguilles blanches (375 mg).

Rendement : 55 %

F : 80-81°C

Analyse $C_{20}H_{21}NO_3$	C	H	O	N
Calc. %	74,3	6,5	14,87	4,33
Tr.	73,96	6,46	14,69	4,70

Picrate F : 171-173°C

Spectre I.R. : 1202 cm^{-1} $\checkmark$ (C-N)

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$)

à 136 Hz : singulet des six protons méthyliques

à 247 Hz : triplet des 2 protons méthyléniques en α de l'oxygène.

à 408 Hz : singulet du proton en C_3 .

De part et d'autre du singulet à 136 Hz on distingue un multiplet correspondant aux 4 protons méthyléniques en α et β de l'azote.

Spectre U.V.	λ_m : 305 nm	Log ϵ : 4,22
	λ_m 272 nm	Log ϵ 4,36

Action du bromhydrate de β -bromoéthylamine.

500 mg d'hydroxy-6 flavone traités, selon le mode opératoire ci-dessus, avec 1 g de bromhydrate de β bromoéthylamine, ne sont pas entrés en réaction et ont été récupérés.

De même, la potasse alcoolique (0,8 g dans 10 ml) ou le carbonate de potassium en milieu diméthylformamide à reflux pendant 4 jours sont restés sans effet sur l'hydroxy-6 flavone.

Condensation avec le bromoacétate d'éthyle.

5 g d'hydroxy-6 flavone, 250 ml d'acétone anhydre, 10 g de carbonate de potassium sont agités à 40°C. On y ajoute 5 g de bromoacétate d'éthyle et on maintient la température pendant 5 heures. Le mélange est filtré à chaud ; l'insoluble est rincé avec de l'acétone. Le filtrat est évaporé et le résidu cristallise à froid. Par recristallisation dans de l'éthanol, on obtient des aiguilles blanches de α (flavonoxy-6)acétate d'éthyle (5,5 g).

Rendement : 82 %

F : 124-125°C

Analyse $C_{19}H_{16}O_5$	C	H	O
Calc. %	70,40	4,94	24,70
Tr.	70,39	4,87	24,58

Spectre I.R. : 1748 cm^{-1} $\sqrt{}$ (CO de l'ester)
1190 et 1210 cm^{-1} $\sqrt{}$ (C-O-C)

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) Fig. 6.

à 79 Hz : triplet des protons méthyliques

à 258 Hz : quartet des protons méthyléniques de l'ester.

à 282 Hz : singulet des protons méthyliques en α de l'oxygène.

à 406 Hz : singulet du proton en C_3 .

Spectre U.V.	λ_m 302 nm	Log ϵ	4,59
	λ_m 266 nm	Log ϵ	4,67

 α (flavonoxy-6)acétamide

500 mg de α (flavonoxy-6)acétate d'éthyle, 70 ml d'éthanol et 10 ml d'ammoniaque 28 % sont agités pendant 24 heures à la température ambiante. Le précipité blanc formé est essoré et lavé à l'eau jusqu'à neutralité. Recristallisé dans l'éthanol, il se dépose sous forme de cristaux blancs. Le traitement du filtrat permet de récupérer encore 50 mg de α (flavonoxy-6)acétamide (350 mg).

Rendement : 77 %

F : 224-225°C.

Analyse $C_{17}H_{13}NO_4$	C	H	O	N
Calc. %	69,15	4,4	21,7	4,75
Tr.	69,14	4,42	21,62	4,53

Spectre I.R. : 1695 cm^{-1} $\checkmark$ (CO anide)
3333 et 3175 $\checkmark$ (NH)

Spectre U.V. : λ_m : 303 nm Log ϵ 4,12
 λ_m : 269 nm Log ϵ 4,17

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) :

à 277 Hz : singulet des 2 protons méthyléniques.

à 419 Hz : singulet du proton en C_3 .

α (flavonoxy-6) N diméthylacétamide

500 mg de α (flavonoxy-6)acétate d'éthyle, 70 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylamine en solution alcoolique, sont portés au léger reflux pendant 10 heures. On évapore l'éthanol sous pression réduite et le résidu huileux est repris par le chloroforme, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on obtient 290 mg d'huile qui cristallise en aiguilles jaunes-pâle.

Rendement : 58 %

F : 165-168°C.

Analyse $C_{19}H_{17}NO_4$	C	H	N
Calc. %	70,50	5,26	4,34
Tr.	70,35	5,29	3,83

Spectre I.R. : 1680 cm^{-1} $\checkmark$ (CO anide)

Spectre U.V. : λ_m : 303 nm Log ϵ : 4,30
 λ_m : 269 nm Log ϵ 4,39

α (flavonoxy-6)N-benzylacétanide

Préparé selon le mode opératoire précédent.

Rendement : 81 %

F : 189-190°C.

Analyse $C_{21}H_{19}NO_4$	C	H	N
Calc. %	74,49	4,94	3,63
Tr.	74,66	5,07	3,76

Spectre I.R. : 1670 cm^{-1} $\sqrt{CO \text{ anide}}$
 3380 cm^{-1} $\sqrt{(NH)}$

Spectre U.V. : λ_m : 303 nm Log ϵ 4,28
 λ_m : 269 nm Log ϵ 4,37

α (flavonoxy-6)pipéridyl-acétamide.

Rendement : 48 %

F : 157-158°C.

Analyse $C_{22}H_{24}NO_4$	C	H	N
Calc. %	72,8	5,94	3,81
Tr.	72,6	5,80	3,86

Spectre U.V. : λ_m : 303 nm Log ϵ : 4,27
 λ_m : 269 nm Log ϵ : 4,38

BIBLIOGRAPHIE

1. D.M. ROBERTSON, K.P. LINK, J. Amer. Chem. Soc., 75,
1883, 1953.
P. DA RE, L. VERLICCHI, G. BONOLA, J. Med. Chem., 7,
162, 1964
2. G. JONGEBREUR, "Arch. Inter. Pharmacodyn" 90, 384, 1952.
3. N. VYAS, N.M. SHAH, "Proc. Ind. Acad. Sci." 33A, 112, 1951.
4. P.R. SHAH, N.M. SHAH, Ber, 1453, 1964.
M.K. SEIKEL, M.J. LOUNSBURY, S.C. WANG, J. Org. Chem.,
27, 2953, 1962.
5. H. SIMONIS, S. DANISCHEWSKI, Ber, 2915, 1926.
6. K. VENKATARAMAN, T.C. CHADHA, J. Chem. Soc., 1073, 1933.
7. ALCAR, MAC CARTHY, DICK, "Proc. Roy. Irish. Acad", 41,
155, 1933.
8. K. VENKATARAMAN, BHULLAR, J. Chem. Soc., 1165, 1931.
K. VENKATARAMAN, MENON, J. Chem. Soc., 2591, 1931.
9. SCHNEIDER, KUNAU, Ber. 54, 2302, 1921.
10. WITTIG, Annalen, 446, 159, 1925.
11. W. BAKER, J. Chem. Soc., 1381, 1933.
12. V. KOSTANECKI, J. TAMBOR, Ber. 32, 2448, 1889.
13. V. KOSTANECKI, BLOCH, Ber, 33, 471, 1900.
14. V. KOSTANECKI, BLOCH, Ber, 33, 1928, 1900.
15. R. MOZINGO, Org. Syntheses, 21, 42, 1941.
16. W. BAKER, J. Chem. Soc., 1381, 1933.
17. K. VENKATARAMAN, J. Chem. Soc., 1767, 1934.
18. B.G. DOYLE, J. KEANE, T.S. WHEELER, "Sci. Proc. Roy.
Dublin. Soc." 24, 291, 1948.
19. T.S. WHEELER, J.D. GOWAN, J. Chem. Soc., 1925, 1950.
20. L.L. WOODS, J. SEITZ, J. Org. Chem., 29, 3445, 1964.
21. N. HASEBE, Chem. Abs. 59, 555e, 1963.
"Nippon Kagaku Zasshi" 83, 119, 1962.
22. J.H. LOOKER, W.W. HANNEMAN, J. Org. Chem., 27, 381, 1962.

23. G.C. AMIN, N.M. SHAH, Org. Synthese Coll. Vol. 3, 280
24. W.W. PRICHARD, Org. Synthese Coll. Vol 3, 452.
25. D.D. REYNOLDS, J.L.R. WILLIAMS, J. Org. Chem., 18, 1709, 1953.
26. S.S. PANDIT, S. SETHNA, Chem. Abs. 45, 618, 1951.
"J. Ind. Chem. Soc." 27, I, 1950.
27. R.D. DESAI, C.K. MARANI, Chem. Abs. 42, 1915c, 1948
"Proc. Ind. Acad. Sci." 25A, 353, 1947.
28. B. REICHERT "Die Mannich Reaktion"
Springer. Verlag. Berlin Gottingen. Heildelberg. 1959.
29. J.H. BURCKHALTER, F.M. TENDICK, E.M. JONES, J. Amer. Chem. Soc., 68, 1894, 1946.
30. R.L. SCHRINER, G.F. CRILLOT, W.O. TECTERS, J. Amer. Chem. Soc., 68, 946, 1946.
31. H.R. SNYDER, J.H. BREWSTER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 4230, 1948.
32. W.T. CALDWELL, T.R. THOMPSON, J. Amer. Chem. Soc. 61, 2354, 1939.
33. P. DA RE, G. BONOLA, L. VERLICCHI, J. Org. Chem., 25, 1097, 1960
34. R.B. DESAI, J. Org. Chem., 26, 5251, 1961.
- 35 a. W. BAKER, J. Chem. Soc., 956, 1939.
- 35 b. T.R. SESHADRI, N. VISWANATHAM. "Proc. Ind. Acad. Sci." 33A, 148, 1951.
36. H.A. BRUSON, Org. Reactions, 5, 79, 1949.
37. J. LICHTENBERGER, J. CORE, R. GEYER, Bull. Soc. Chim. Fr. 997, 1962.
38. R. ADAMS, W.D. LANGLEY, J. Amer. Chem. Soc., 44, 2326, 1922.
39. R. SCHNABEL, Brevet D.R.P. 870.237, 1953.
40. H.W. JOHNSTON, F.J. GROSS, J. Org. Chem., 22, 1264, 1957.
41. L.L. WOODS, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3959, 1952.
42. G.B. BACHMAN, H.A. LEVINE, J. Amer. Chem. Soc., 69, 2341, 1947.
43. A.F. HARDMAN, J. Amer. Chem. Soc., 70, 2119, 1948.

44. R. STEWART, R.H. CLARK, J. Amer. Chem. Soc., 69, 714, 1947.
45. S.H. EGGERS, V.V. KANE, G. LOWE, J. Chem. Soc., 1262, 1965.
46. D.J. BROWN, A.H. COOK, I. HEILBRON, J. Chem. Soc. S. 109 1949.
- 47 - L. JURD "The Chemistry of Flavanoïd Compounds" Pergamon Press - Paris, 108, 1962.
48. BODENDORF et KORALEWSKI "Arch. Pharm. 271, 101, 1933.
49. PHILLIPS, J. Org. Chem. 13, 622, 1948.
50. BRUSON et BUTLER, J. Amer. Chem. Soc., 68, 2348, 1946.
51. MASON ET ZIEF, J. Org. Chem., 8, 16, 1943.
52. DEWAR "Electronic theory of Organic Chemistry" Oxford University Press, London, 1950, p. 138.
53. BLOOMQUIST et SHELLEY, J. Amer. Chem. Soc. 70, 147, 1948
54. ALEXANDER et UNDERHILL, J. Amer. Chem. Soc., 71, 4014, 1949.
55. LIEBERMANN et WAGNER , J. Org. Chem. 14, 1001, 1949.
56. HELLMANN, Angew. Chem., 65, 473, 1953.
57. CALDWELL et THOMPSON, J. Amer. Chem. Soc., 61, 765, 1939.
58. BRUSON et MAC MULLEN, J. Amer. Chem. Soc., 63, 270, 1941.
59. W.J. BURKE, J. Amer. Chem. Soc., 71, 609, 1949.
W.J. BURKE, R.P. SMITH, J. Amer. Chem. Soc., 74, 602, 1952.
W.J. BURKE, M.J. KOLBEZEN, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3601, 1952.
60. R.N. IYER et K. VENKATARAMAN "Proc. Ind. Acad. Sci" 37A, 629, 1953.
61. K.H. TAKEMURA, K.E. DREESSEN, J. Org. Chem., 32, 3412, 1967.
62. J.S. SHUTON "Heterocyclic compounds" Elderfield Vol I, 62.

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	
-Synthèses de l'hydroxy-6 flavone	3
DEUXIEME PARTIE	
-Réaction de Mannich.	23
-Réactionnde cyanoéthylation.	31
-Réaction de substitution.	39
CONCLUSION.	42
PARTIE EXPERIMENTALE.	43
BIBLIOGRAPHIE	67

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le doyen de la Faculté
des Sciences,

